

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10787175

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 1月23日

出願番号  
Application Number: 特願2002-014387

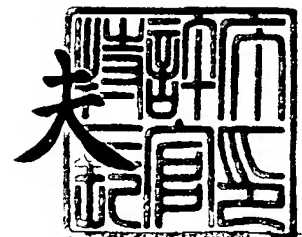
[ST: 10/C]: [JP2002-014387]

願人  
Applicant(s): 味の素株式会社

2004年 3月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 Y1I1211

【提出日】 平成14年 1月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 山元 崇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 丹羽 誠司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大谷 佳代

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 大野 誠治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小金井 肇

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 岩山 聡

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 高原 章

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 小野 幸胤

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 武田 智子

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 藤田 真一

## 【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社  
医薬研究所内

【氏名】 茂木 馨子

## 【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100059959

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 稔

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100067013

【弁理士】

【氏名又は名称】 大塚 文昭

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100082005

【弁理士】

【氏名又は名称】 熊倉 禎男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100065189

【弁理士】

【氏名又は名称】 宍戸 嘉一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100096194

【弁理士】

【氏名又は名称】 竹内 英人

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100074228

【弁理士】

【氏名又は名称】 今城 俊夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084009

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 信夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100082821

【弁理士】

【氏名又は名称】 村社 厚夫



## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086771

【弁理士】

【氏名又は名称】 西島 孝喜

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084663

【弁理士】

【氏名又は名称】 箱田 篤

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-263718

【出願日】 平成13年 8月31日

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008604

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9911474

【プルーフの要否】 要

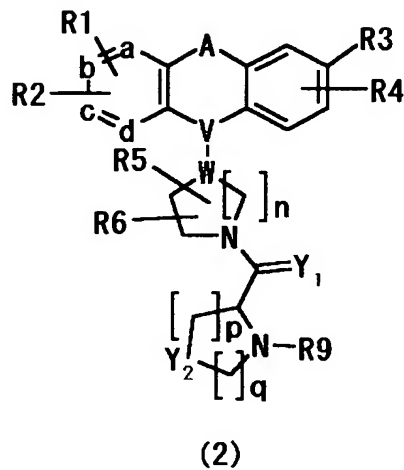
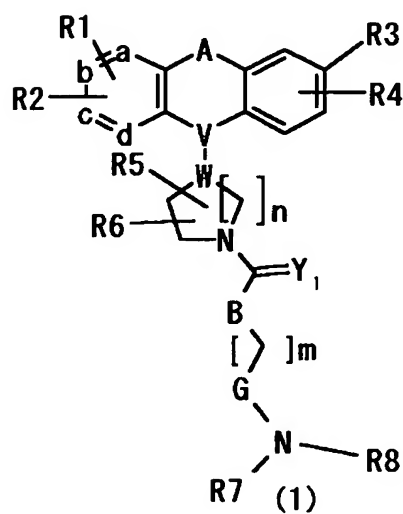
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ジアリールアルケン誘導体及び新規ジアリールアルキル誘導体

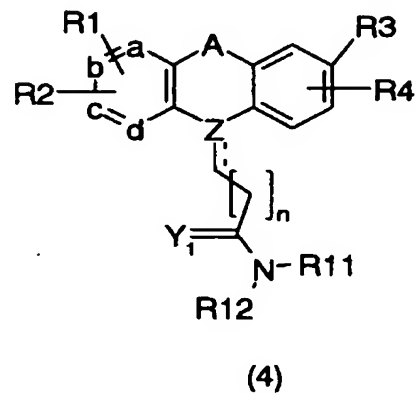
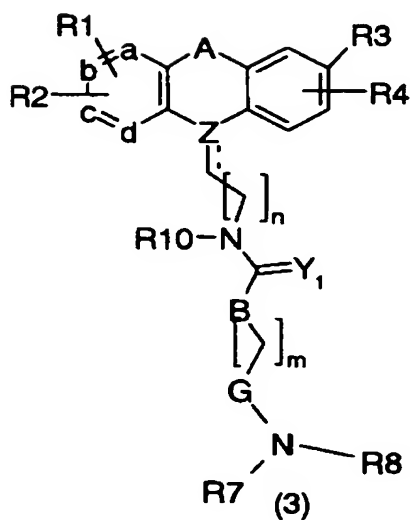
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1)、(2)、(3) 又は (4) で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化 1】



【化 2】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表し、各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択され、tは1または2である) から選択され；

$\text{R}^3$ はHを表し；

$\text{V}-\text{W}$ は $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ；

nは0～3を表し、

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は一緒になって $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を表し；

$\text{Y}^1$ はOまたはSであり；

Bは $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し (ここでvは0から3を表し、 $\text{R}^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  (ここで $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表す)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す) ；

Gは-(CO)-、-(SO)-、-(SO<sub>2</sub>)-、または共有結合を表し；

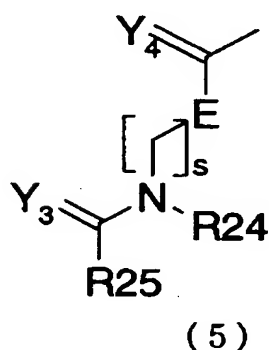
mは0から6を表し；

Y<sup>2</sup>はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>（ここでR<sup>18a</sup>はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、R<sup>19a</sup>はH、低級アルキル、アリールを表し；またはR<sup>18a</sup>とR<sup>19a</sup>は一緒になってハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>20</sup>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

【化3】



（式中Y<sup>4</sup>及びY<sup>3</sup>はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

EはNR<sup>22</sup>、CHR<sup>23</sup>を表し（ここでR<sup>22</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；R<sup>23</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R<sup>24</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>25</sup>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R

20は前述した基を表す) を表す。)

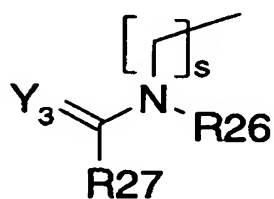
R<sup>9</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup> (ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す) を表し;

R<sup>10</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

R<sup>11</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

R<sup>12</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup> (ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す) 又は下記一般式(6)で表されるような置換基を表し;

【化4】



(6)

(式中sは1から6を表し;

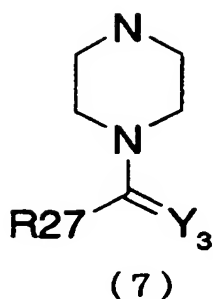
Y<sup>3</sup>は0またはSを表し;

R<sup>26</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し;

R<sup>27</sup>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup> (ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す) を表す) ;

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は窒素原子と一緒に下記一般式(7)で表されるような置換基を表す。

## 【化5】



(ここでY<sup>3</sup>はOまたはSを表し、R<sup>27</sup>は前述した基を表する。)

【請求項2】一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、V-WがC=C、CH-CH、またはN-CHで表され；ZはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)；BがNR<sup>17a</sup>、CHR<sup>21</sup>、CH<sub>2</sub>CHR<sup>21</sup>で表され(ここでR<sup>17a</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し、R<sup>21</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；R<sup>18a</sup>がH、低級アルキル、アリールで表され、R<sup>19a</sup>がH、低級アルキル、アリールで表され；またはR<sup>18a</sup>とR<sup>19a</sup>が一緒になってハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、R<sup>25</sup>及びR<sup>27</sup>がそれぞれH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>で表わされる請求項1記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容する塩。

【請求項3】一般式(1)、(2)、(3)及び(4)中、Aは-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-S-、-CH<sub>2</sub>-S-、-S-CH<sub>2</sub>-を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれHを表し；

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれHを表し；

またはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一緒になって=Oを表し；

nは1または2を表し、

Y<sup>1</sup>は0を表し；

BはNR<sup>17a</sup>、CHR<sup>21</sup>、CH<sub>2</sub>CHR<sup>21</sup>を表し（ここでR<sup>21</sup>はH、低級アルキル、アリール、-CH<sub>2</sub>OHを表す）；

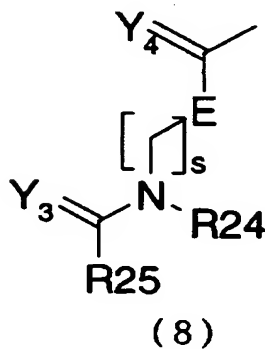
Gは-(CO)-または共有結合を表し；

mは0から6を表し；

p及びqはそれぞれ1を表し；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>（ここでR<sup>18a</sup>はH、低級アルキル、アリールを表す）、-(CO)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、（ここでR<sup>19a</sup>はH、低級アルキル、アリールであり；またはR<sup>18a</sup>と一緒にハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、-(CO)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>20</sup>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（8）で表される基であり；

【化6】



（式中Y<sup>4</sup>及びY<sup>3</sup>はそれぞれ0を表し；sは1または2を表し；

EはCHR<sup>23</sup>を表し（ここでR<sup>23</sup>はHを表す）；

R<sup>24</sup>はHを表し；

R<sup>25</sup>は-(CO)OR<sup>20</sup>を表す）；

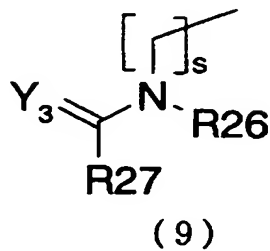
R<sup>9</sup>は-(CO)OR<sup>20</sup>を表し；

R<sup>10</sup>はHを表し；

R<sup>11</sup>はHを表し；

R<sup>12</sup>は下記一般式(9)で表されるような置換基を表し;

【化7】



(式中sは2または3を表し;

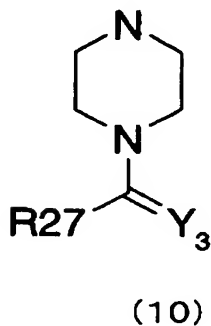
Y<sub>3</sub>は0を表し;

R<sup>26</sup>はHを表し;

R<sup>27</sup>は-(CO)OR<sup>20</sup>を表す)

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が窒素原子と一緒になって下記一般式(10)で表されるような置換基を表す請求項2記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【化8】



【請求項4】 一般式(1)中、Aは -CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表し;

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し;

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれHを表し;

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれHを表し;

V-WがC=Cを表し;

nは2を表し;

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれHを表し;

Y<sup>1</sup>は0を表す請求項3記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル



誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項 5】 一般式 (1)、(2)、(3) 及び (4) 中、 $V-W$  が  $C=C$ 、 $CH-CH$ 、または  $N-CH$  で表され；  $Z$  は  $C$ 、 $CH$  または  $N$  から選択され（ただし  $Z$  が  $C$  のとき点線で表される結合は二重結合となり、 $Z$  が  $CH$  または  $N$  のとき点線で表される結合は単結合となる）；  $B$  が  $-(CH_2)_v-CHR^{21}$  を表し（ここで  $v$  は 2 または 3 を表し、 $R^{21}$  は  $H$ 、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；  $R^{18a}$  が  $H$ 、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$  が  $H$ 、低級アルキル、アリールで表され；または  $R^{18a}$  と  $R^{19a}$  が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表される請求項 1 記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項 6】 一般式 (1) 中、 $A$  は  $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$  を表し；

$a$ 、 $b$ 、 $c$  および  $d$  はそれぞれ  $CH$  を表し；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  はそれぞれ  $H$  を表し；

$V-W$  が  $C=C$  を表し；

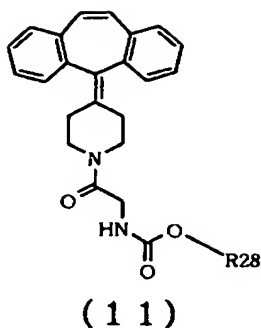
$m$  は 0 を、 $n$  は 2 を表し；

$Y^1$  は酸素原子を表し、 $G$  は共有結合を表す

$R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ独立に  $H$ 、低級アルキル、 $-(CO)R^{18a}$ （ここで  $R^{18a}$  は  $H$ 、低級アルキル、アリールを表す）、 $-(CO)OR^{20}$ （ここで  $R^{20}$  は炭素数 1 から 12 のアルキル基、アリールを表す）で表される請求項 5 記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

【請求項 7】 下記一般式 (11) で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

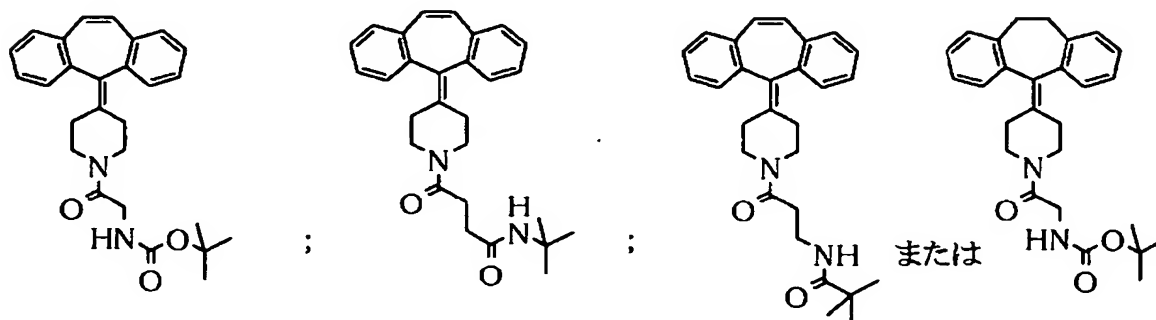
## 【化 9】



(式中、R<sup>28</sup>は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す。)

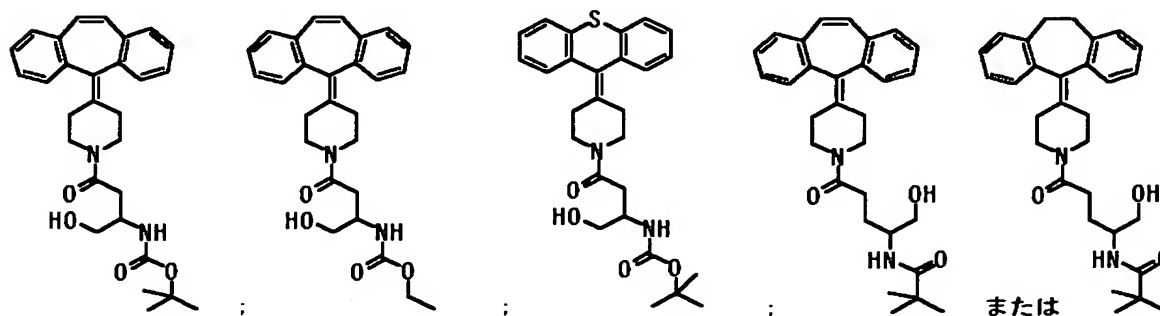
【請求項 8】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

## 【化 10】



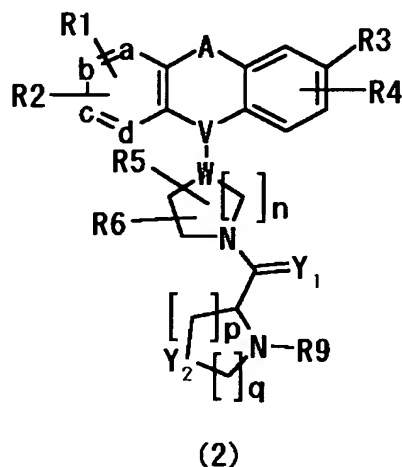
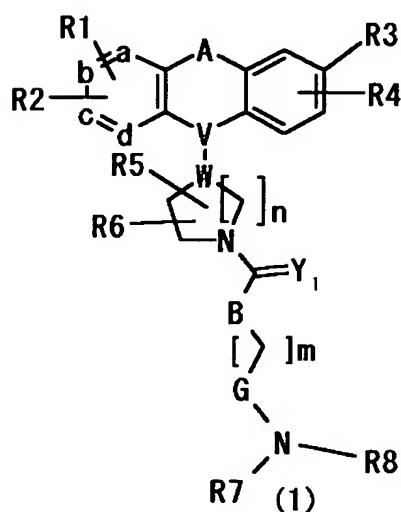
【請求項 9】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩。

## 【化 11】

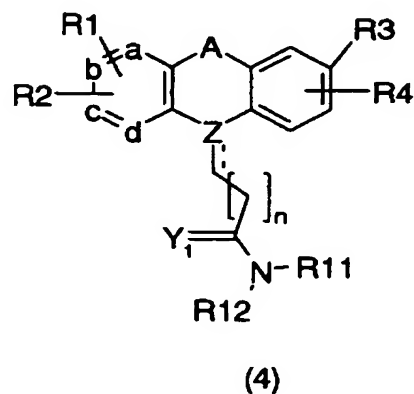
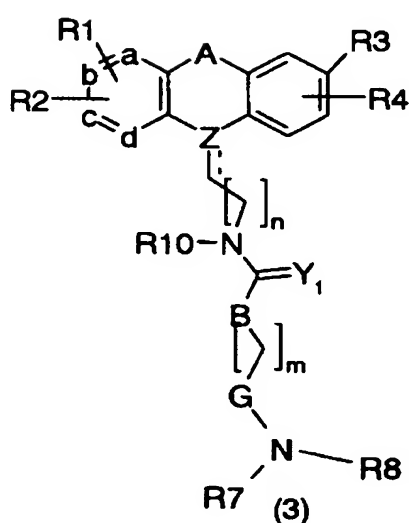


【請求項 10】 下記一般式 (1)、(2)、(3) 又は (4) で表されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

## 【化 1 2】



## 【化 1 3】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで  $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COO}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表し、各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択され、 $t$ は1または2である) から選択され；

$\text{V}-\text{W}$ は $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、 $\text{CH}-\text{N}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ を表し；

$\text{Z}$ はC、CHまたはNから選択され (ただし $\text{Z}$ がCのとき点線で表される結合は二重結合となり、 $\text{Z}$ がCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)

$n$ は0～3を表し、

$\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は独立してH、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、低級アルキル、アリールを表し；

または $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は一緒になって $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を表し；

$\text{Y}^1$ はOまたはSであり；

$\text{B}$ は $\text{NR}^{17a}$ 、 $-\text{NR}^{17a}(\text{CH}_2)_v\text{CHR}^{21}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{CHR}^{21}-$ を表し (ここで $v$ は0から3を表し、 $\text{R}^{17a}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{21}$ はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR}^{29}$ 、 $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$  (ここで $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 $w$ は0～4を表す)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す)；

$\text{G}$ は $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、または共有結合を表し；

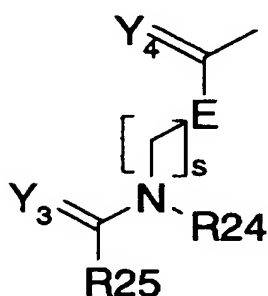
mは0から6を表し；

$y_2$ はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>（ここでR<sup>18a</sup>はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、R<sup>19a</sup>はH、低級アルキル、アリールを表し；またはR<sup>18a</sup>とR<sup>19a</sup>は一緒になってハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>20</sup>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

【化 1 4】



(5)

(式中 $Y^4$ 及び $Y^3$ はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

EはNR<sup>22</sup>、CHR<sup>23</sup>を表し（ここでR<sup>22</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；R<sup>23</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R<sup>24</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>25</sup>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す）を表す。）

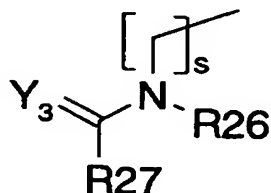
R<sup>9</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>または-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す）を表し；

R<sup>10</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>11</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>12</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す）又は下記一般式（6）で表されるような置換基を表し；

【化15】



(6)

（式中sは1から6を表し；

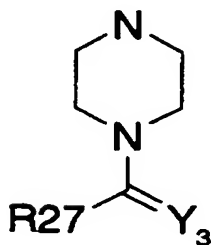
Y<sup>3</sup>は0またはSを表し；

R<sup>26</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>27</sup>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す）を表す）；

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は窒素原子と一緒に下記一般式（7）で表されるような置換基を表す。

【化16】



(7)

(ここで $R^{27}$ は前述した基を表する。))

【請求項 11】 一般式 (1)、(2)、(3) 及び (4) 中、 $V-W$ が $C=C$ 、 $CH-CH$ 、または $N-CH$ で表され;  $Z$ は $C$ 、 $CH$ または $N$ から選択され (ただし $Z$ が $C$ のとき点線で表される結合は二重結合となり、 $Z$ が $CH$ または $N$ のとき点線で表される結合は単結合となる);  $B$ が $NR^{17a}$ 、 $CHR^{21}$ 、 $CH_2CHR^{21}$ で表され (ここで $R^{17a}$ は $H$ 、低級アルキルおよびアリールを表し、 $R^{21}$ は $H$ 、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2(CO)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHC(NH_2)=NH$ 、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す);  $R^{18a}$ が $H$ 、低級アルキル、アリールで表され、 $R^{19a}$ が $H$ 、低級アルキル、アリールで表され; または $R^{18a}$ と $R^{19a}$ が一緒になってハロゲン、 $-CF_3$ 、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルで表され、 $R^{25}$ と $R^{27}$ がそれぞれ $H$ 、低級アルキル、アリール、 $-(CO)R^{18a}$ 、 $-(CS)R^{18a}$ 、 $-(CO)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CS)NR^{18a}R^{19a}$ 、 $-(CO)OR^{20}$ または $-(CS)OR^{20}$ で表わされる請求項 10 記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項 12】 請求項 2~4、7、8 のいずれか 1 項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項 13】 請求項 5、6、9 のいずれか 1 項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらを医薬的に許容しうる塩を有効

成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤。

【請求項 14】 請求項 10 記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項 15】 請求項 11 記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項 16】 請求項 2～4、7、8 のいずれか 1 項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項 17】 請求項 5、6、9 のいずれか 1 項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

【請求項 18】 請求項 1 記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 19】 請求項 請求項 2～4、7、8 のいずれか 1 項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 20】 請求項 5、6、9 のいずれか 1 項記載のジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体又はそれらの医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なジアリールアルケン誘導体及び医薬品としてのジアリールアル



ケン誘導体の使用に関するものである。また、本発明は新規なジアリールアルキル誘導体及び医薬品としてのジアリールアルキル誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されており、本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neuro-degenerative disease）、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから

(J. Pharmacol. Exp. Ther. 269 (3) 1117-1123, 1994.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 274 (2) 666-672, 1995.)、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛（例えば帯状疱疹後疼痛、糖尿病性ニューロパチー、局所性複雑疼痛症候群：complex regional pain syndrome、腕神経叢引き抜き損傷、三叉神経痛、脊髄損傷後疼痛、拘束性ニューロパチー、中枢痛、手術後の痛み等が挙げられる。）、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みに有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経説細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応し、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等のを抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている (Neuropharmacol. 32, 1141, 1993.)。

### 【0003】

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが（例えばWO 9313128、WO 9849144、WO 9901438、WO 9932446）、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり(Br. J. Pharmacol. 122 (1) 37-42, 1997.)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型カルシウムチャンネル拮抗剤の適応症（脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど）には禁忌であった。そのため、N型カルシウムチャンネルに選択的で且つ高活性な拮抗剤が強く望まれていた。さらに最近では患者に対するQOL (Quality of life)の向上が求められており、経口投与可能な薬剤が必要と考えられている。特に、末期癌患者や脊髄損傷患者の鎮痛薬としての適用を考えた時、患者の薬を飲む回数や投与量を減らせるのであれば、さらなるQOLの向上につながる事が考えられる。

しかし、今まで公知になっているN型カルシウムチャンネル拮抗剤は、ペプチドであるが為に消化管で吸収されなかったり、化学的に不安定であるが為に消化管で分解されてしまったりと、この問題を解決するには不十分であった。

一方、種々のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体がこれまで報告されている (WO 8803138, WO 9510516, WO 9630363, WO 95631478, US 59 94364, 特開平8-291142)。しかしながら、ここで報告された化合物並びにこれに類似するジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体が、選択的N型カルシウムチャンネル阻害作用を有すると記載された文献はなかった。

また、本発明の化合物と類似の構造を持つピペリジン誘導体が特開平8-3135号公報に報告されているが、これらはセロトニンリセプター2を強力に阻害する抗血小板薬であり、そのセロトニン拮抗作用から、虚血性疾患や偏頭痛などの治療に有用であり、またその抗血小板作用から各種虚血性疾患や慢性動脈閉塞症に基づく疼痛などの治療に有効であると記載されているが、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

また、本発明で報告された化合物と類似の構造を持ち、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、じん麻疹などの疾患に有効なピペリジン誘導体 (特開平8-291142) が報告されているが、これらは抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン剤であり、本発明で報告された神経細胞に直接作用して上記疾患に対して効果を発揮するN型カルシウムチャンネル拮抗剤とは作用メカニズムが本質的に異なるものである。

#### 【0 0 0 4】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供することを目的とする。

## 【0005】

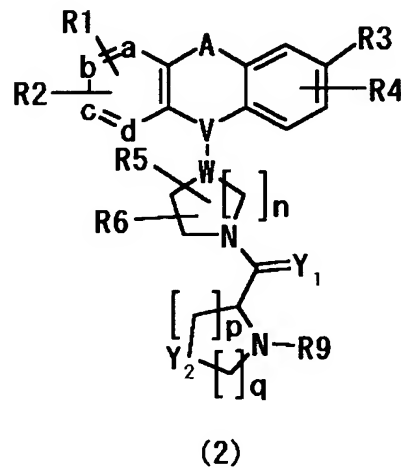
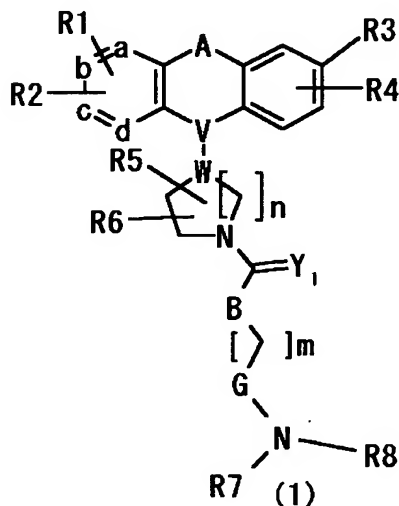
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するために、新規のジアリールアルケン誘導体やジアリールアルキル誘導体化合物を種々合成し、そのN型カルシウムチャンネル阻害活性（蛍光色素法で測定）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（ラット摘出胸部大動脈標本のKCl拘縮に対する弛緩反応）を調べた結果、ある特定のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体が優れた選択的N型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。本発明に係わる化合物は、経口吸収性を有し、薬効の持続性があり、上記疾患の治療剤に有用である。

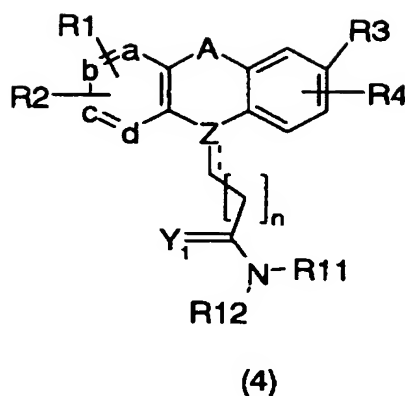
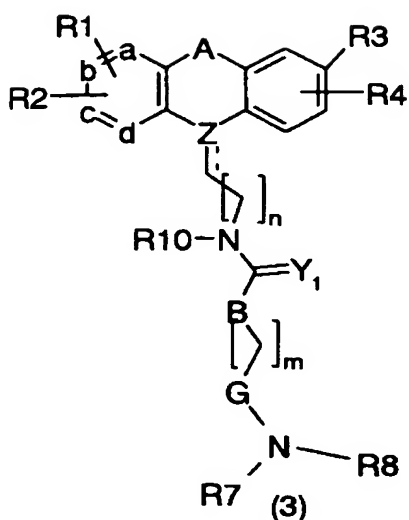
すなわち、本発明は、下記一般式（1）、（2）、（3）又は（4）で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びこれらの医薬的に許容しうる塩、並びにそれらを有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤及び医薬組成物を提供する。

## 【0006】

## 【化17】



## 【化18】



(式中、Aは  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{H}_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{CO})-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-(\text{CO})-$ 、 $-(\text{SO})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18}\text{R}^{19})-$  (ここで $\text{R}^{17}$ はH、低級アルキルおよびアリールを表し、 $\text{R}^{18}$ 及び $\text{R}^{19}$ はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$  (ここで $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表す。) から選択される) を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれ独立して $\text{CR}^1$ あるいは $\text{CR}^2$ から選択され；

または、a、b、cおよびdのうちの1つはNであり；

各 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^4$ は独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{COOR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ または $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{16})_2$  (ここで $\text{R}^{14}$ はH、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル基を表し、 $\text{R}^{15}$ は低級アルキル又はアリールを表し、各 $\text{R}^{16}$ は独立してHおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ から選択され、tは1または2である) から選択され；

$\text{R}^3$ はHを表し；

V-Wは $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}=\text{N}$ 、または $\text{N}=\text{CH}$ を表し；

ZはC、CHまたはNから選択され (ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる) ；

nは0～3を表し、

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は独立してH、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを表し；

またはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一緒になって=Oまたは=Sを表し；

Y<sup>1</sup>はOまたはSであり；

BはNR<sup>17a</sup>、-NR<sup>17a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CHR<sup>21</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHR<sup>21</sup>を表し（ここでvは0から3を表し、R<sup>17a</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し、R<sup>21</sup>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-COOR<sup>29</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>（ここでR<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、wは0～4を表する）、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

Gは-(CO)-、-(SO)-、-(SO<sub>2</sub>)-、または共有結合を表し；

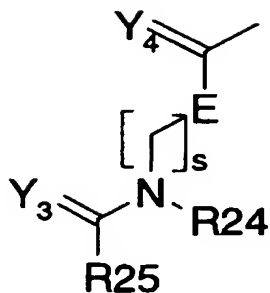
mは0から6を表し；

Y<sup>2</sup>はCまたはSであり；

p及びqはそれぞれ独立に1、2または3から選択され；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS)R<sup>18a</sup>、-(CO)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)NR<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>（ここでR<sup>18a</sup>はH、低級アルキル、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表し、R<sup>19a</sup>はH、低級アルキル、アリールを表し；またはR<sup>18a</sup>とR<sup>19a</sup>は一緒になってハロゲン、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、アリールを置換基として持ってもよいシクロアルキルを表す）、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>20</sup>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基を表す）または下記一般式（5）で表される基であり；

## 【化19】



(5)

(式中Y<sub>4</sub>及びY<sub>3</sub>はそれぞれ0又はSを表し；sは0から6を表し；

EはNR<sub>22</sub>、CHR<sub>23</sub>を表し（ここでR<sub>22</sub>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；R<sub>23</sub>はH、低級アルキル、アリール、ヒドロキシ低級アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CO)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)=NH、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドイルメチル、5-イミダゾイルメチルを表す）；

R<sub>24</sub>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sub>25</sub>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sub>18a</sub>、-(CO)R<sub>18a</sub>、-(CS)R<sub>18a</sub>、-(CO)NR<sub>18a</sub>R<sub>19a</sub>、-(CS)NR<sub>18a</sub>R<sub>19a</sub>、-(CO)OR<sub>20</sub>または-(CS)OR<sub>20</sub>（ここでR<sub>18a</sub>、R<sub>19a</sub>、R<sub>20</sub>は前述した基を表す）を表す。）

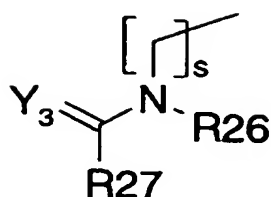
R<sup>9</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sub>18a</sub>、-(CS)R<sub>18a</sub>、-(CO)NR<sub>18a</sub>R<sub>19a</sub>、-(CS)NR<sub>18a</sub>R<sub>19a</sub>、-(CO)OR<sub>20</sub>または-(CS)OR<sub>20</sub>（ここでR<sub>18a</sub>、R<sub>19a</sub>、R<sub>20</sub>は前述した基を表す）を表し；

R<sup>10</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>11</sup>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sup>12</sup>はH、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sub>18a</sub>、-(CS)R<sub>18a</sub>、-(CO)NR<sub>18a</sub>R<sub>19a</sub>、-(CS)NR<sub>18a</sub>R<sub>19a</sub>、-(CO)OR<sub>20</sub>、-(CS)OR<sub>20</sub>（ここでR<sub>18a</sub>、R<sub>19a</sub>、R<sub>20</sub>は前述した基を表す）又は下記一般式（6）で表されるような置換基を表し；

## 【化 20】



(6)

(式中sは1から6を表し；

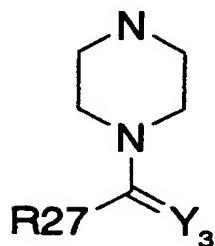
Y<sub>3</sub>はOまたはSを表し；

R<sub>26</sub>はH、低級アルキルおよびアリールを表し；

R<sub>27</sub>はH、低級アルキル、アリール、-OR<sup>18a</sup>、(CO)R<sup>18a</sup>、-(CS) R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CS)N R<sup>18a</sup>R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>、-(CS)OR<sup>20</sup>（ここでR<sup>18a</sup>、R<sup>19a</sup>、R<sup>20</sup>は前述した基を表す）を表す）；

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は窒素原子と一緒に下記一般式（7）で表されるような置換基を表す。

## 【化 21】



(7)

(ここでR<sub>27</sub>は前述した基を表する。)

本発明は、又、上記ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（但し、式（1）、（2）、（3）及び（4）中、R<sub>3</sub>は、R<sub>4</sub>で定義されるのと同じ基を表し、R<sub>20</sub>は炭素数1から12のアルキル基、アリール、環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基、アリール低級アルキル基を表す）、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神



経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。さらに上記を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明に於ける「低級」という語は、炭素数が1～6の基を示している。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～4の基が好ましい。アリール低級アルキル基は例えばベンジル基等が挙げられる。ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル及び置換されたフェニル基でありハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として考えられる。シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。鎖中にヘテロ原子を含んでも良いシクロアルキル基の例としては、テトラヒドロピラニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

上記一般式(1)、(2)、(3)、(4)においてAで表される基は  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ が好ましく、特に $-\text{CH}=\text{CH}-$ が好ましい。

a、b、cおよびdはそれぞれ独立してCHが好ましい。

$\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は水素原子が好ましい。

V-Wで表される基は好ましくは $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{CH}-\text{CH}$ 、または $\text{N}-\text{CH}$ から選択され、特に $\text{C}=\text{C}$ が好ましい。

Zで表される基は好ましくはC、CHまたはNから選択され(ただしZがCのとき点線で表される結合は二重結合となり、ZがCHまたはNのとき点線で表される結合は単結合となる)、特に好ましくはCである。

nは好ましくは1または2を表し、特に好ましくは2である。

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素原子が好ましく、またはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一緒になって=Oが好ましい。

Y<sup>1</sup>は好ましくは酸素原子を表す。

Bで表される基であるNR<sup>17a</sup>、-NR<sup>17a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CHR<sup>21</sup>-のR<sup>17</sup>としては水素原子が好ましく、-NR<sup>17a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CHR<sup>21</sup>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHR<sup>21</sup>-のR<sup>21</sup>としては水素原子、ヒドロキシメチル基が好ましい。Bとしては-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-CHR<sup>21</sup>が特に好ましい。vは0から3が好ましいが特に2と3が好ましい。

またGで表される基は-(CO)-または共有結合が好ましい。

mは0～6を表し、0から3が好ましい。

p及びqは好ましくはそれぞれ独立に1を表し、Y<sup>2</sup>は炭素原子及び硫黄原子のいずれもが好ましい。

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>として水素原子、低級アルキル、アリール、-(CO)R<sup>18a</sup>、-(CO)N R<sup>18a</sup> R<sup>19a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>が好ましい。ここでR<sup>18a</sup>は低級アルキルが好ましいが特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。R<sup>19a</sup>は水素原子、低級アルキル基が好ましく、またはR<sup>18a</sup>と一緒にってシクロアルキルを形成するものが好ましい。R<sup>20</sup>としては低級アルキル基が好ましく特にメチル基、エチル基、イソプロピル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基が好ましい。

またはR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>として上記一般式(5)で表される基が好ましい。式中sは0～2が好ましく、Eは好ましくはCHR<sup>23</sup>を表し(ここでR<sup>23</sup>は好ましくはHを表す)、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>は好ましくはOを表す; またR<sup>24</sup>は好ましくはHを表し、R<sup>25</sup>は好ましくは-OR<sup>18a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>を表す。

R<sup>9</sup>として-(CO)OR<sup>20</sup>が好ましい。

R<sup>10</sup>は好ましくはHを表し;

R<sup>11</sup>は好ましくはHを表し;

R<sup>12</sup>は好ましくは上記一般式(6)で表されるような置換基を表し;

(式中sは好ましくは2または3を表し; Y<sup>3</sup>は好ましくはOを表し;

R<sup>26</sup>は好ましくはHを表し; R<sup>27</sup>は好ましくは-OR<sup>20</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>を表す)

またはR<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は窒素原子と一緒にって上記一般式(7)で表されるような

置換基を表すのが好ましい。(式中、Y3は好ましくは0を表し、R27は好ましくは-OR<sup>18a</sup>、-(CO)OR<sup>20</sup>を表す)

また不斉炭素原子を有する場合その立体配置は(R)体、(S)体またはそれらの混合物のいずれもが好ましい。

本発明では、これらのうちのうち、Aは -CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表し；

a、b、cおよびdはそれぞれCHを表し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれHを表し；

V-WはC=Cを表し；

ZはCかつ点線で表される結合は二重結合を表し；

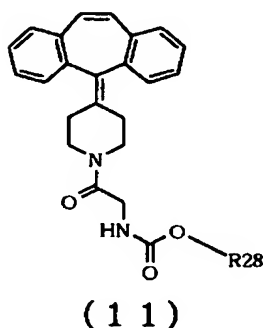
nは2を表し；

Y<sup>1</sup>は0を表すのが好ましい。

本発明では、一般式(1)～(4)中、一般式(1)で表される化合物が好ましく、特に上記好ましい基を有する化合物がさらに好ましい。

本発明では、これらのうち、下記一般式(11)で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアルキル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩がさらに好ましい。

#### 【化22】

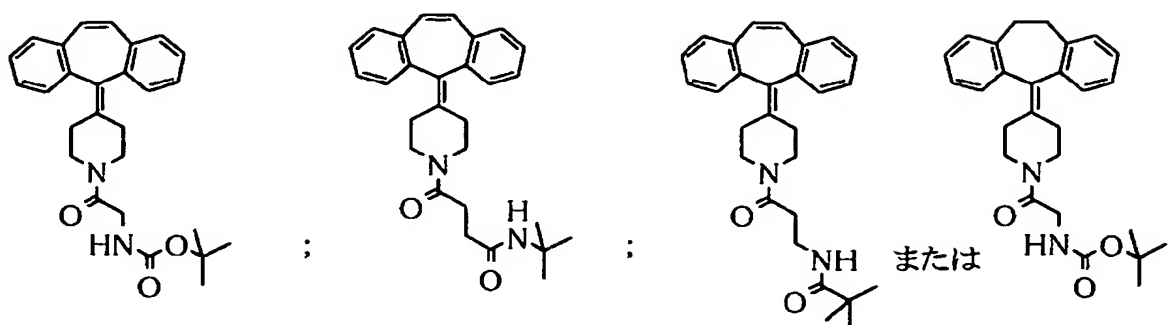


(式中、R<sup>28</sup>は炭素数1から12のアルキル基または炭素数1から12の環状アルキル基または環中にヘテロ原子を含んでもよいシクロアルキル基である。好ましくは分岐アルキル基であり、特に炭素数3～8の分岐アルキル基が好ましい。)

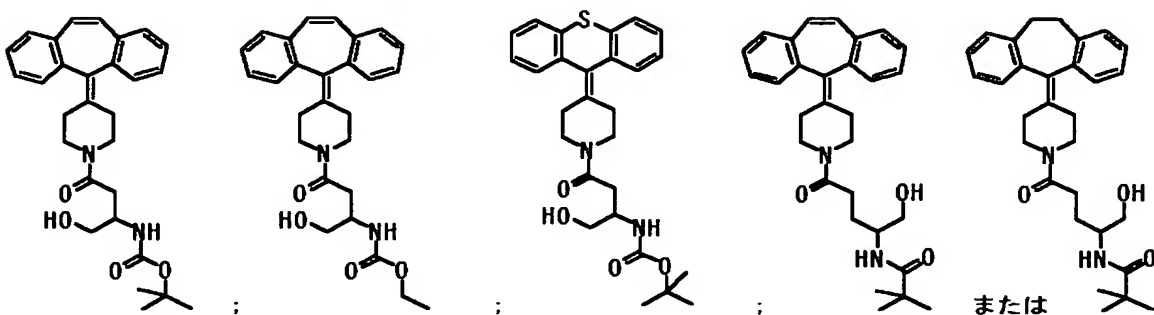
本発明では、又下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、ジアリールアル

キル誘導体及びそれらの医薬的に許容しうる塩が好ましい。

【化 2 3】



【化 2 4】



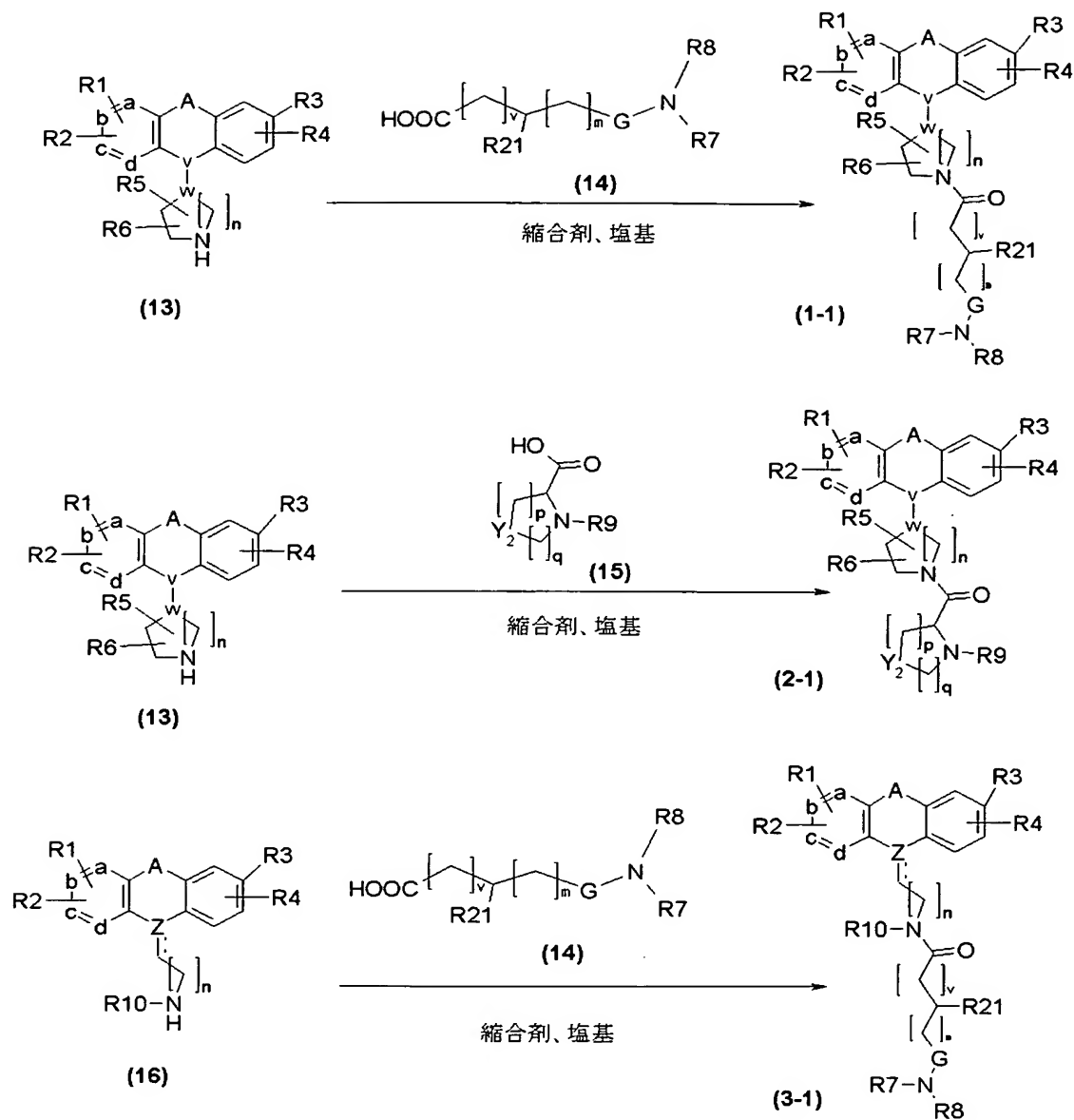
【0008】

本発明のジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１）、（２）、（３）および（４）は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

例えば、一般式（１）および（３）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $B$ が $-(CH_2)_Y-CH(R^5)(R^6)-$ であり、 $R^5$ と $R^6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（１－１）および（３－１）、また一般式（２）において、 $Y_1$ が酸素原子であり、 $R^5$ と $R^6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体（２－１）は次の様にして製造することができる。

【0009】

【化25】



## 【0010】

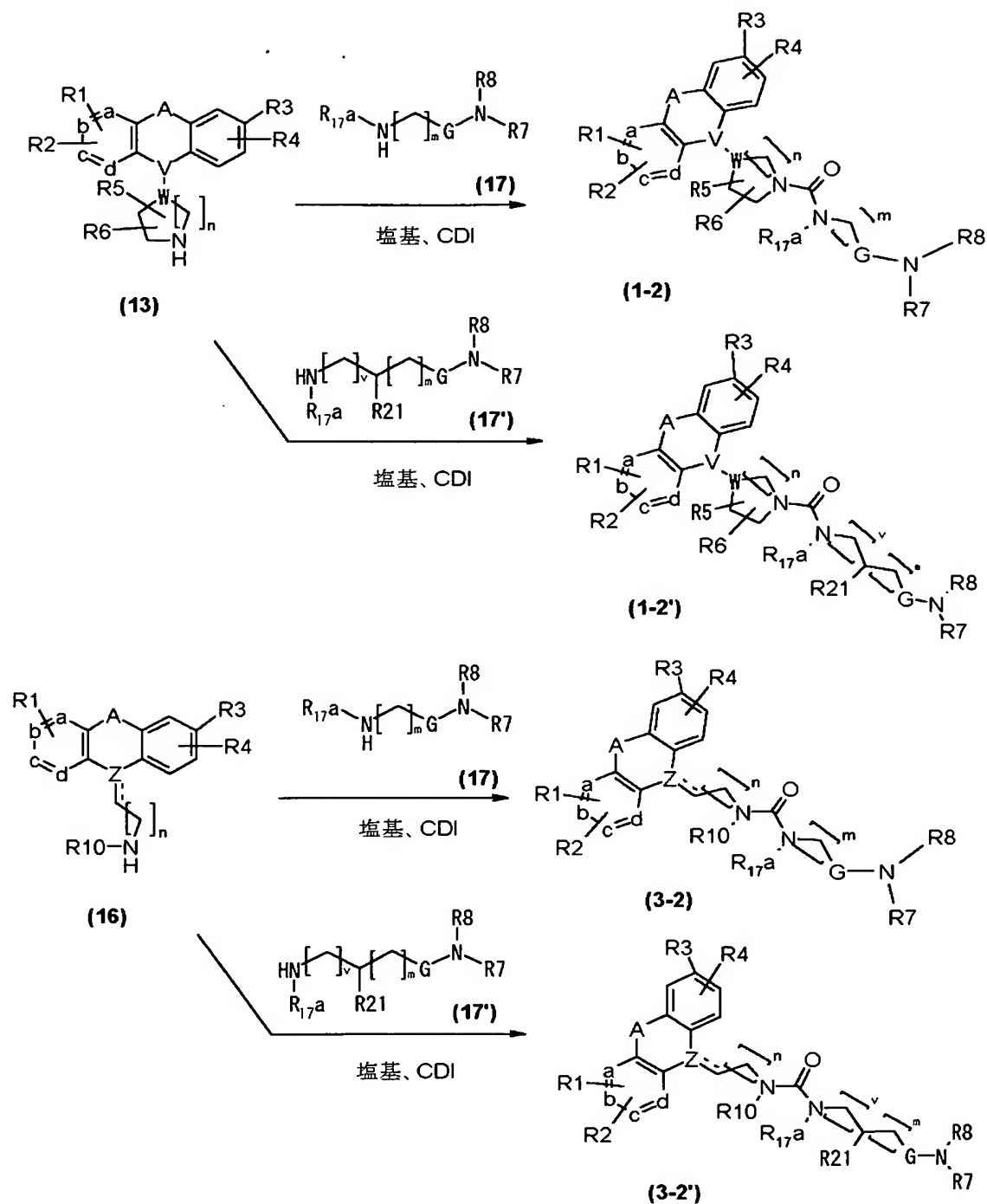
アミン (13) または (16) とカルボン酸 (14) または (15) とを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。このとき、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a,d] [7] アヌレン-5-イリデン) ピロリジンについては[Patent: Fr1522934]にしたがって合成した。また $R^{21}$ がヒドロキシアルキル基である (1-1)、(1-3) は $R^{21}$ に対応するエステルを有する (14) または水酸基を保護した (14) を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。 $R^{21}$ 中にカルボキシル基を有する (1-1)、(1-3) は $R^{21}$ に対応するエステルを有する (14) を用いて縮合後エステルを例えば水酸化ナトリウム等の塩基を用いて加水分解することによっても得られる。また $R^{21}$ 中に1級または2級アミノ基を有する (1-1)、(1-3) はたとえばtert-ブトキシカルボニル基等でアミノ基を保護した (14) を用いて縮合後酸等によって脱保護することによっても得られる。

## 【0011】

また、一般式 (1) および (3) において、 $Y_1$ が酸素原子であり、Bが $NR^{17a}$ 、 $-NR^{17a}(CH_2)_vCHR^{21}-$ であり、R5とR6が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体 (1-2)、(1-2')、(3-2) および (3-2') は例えば次の様にして製造することができる。

【0012】

【化26】



【0013】

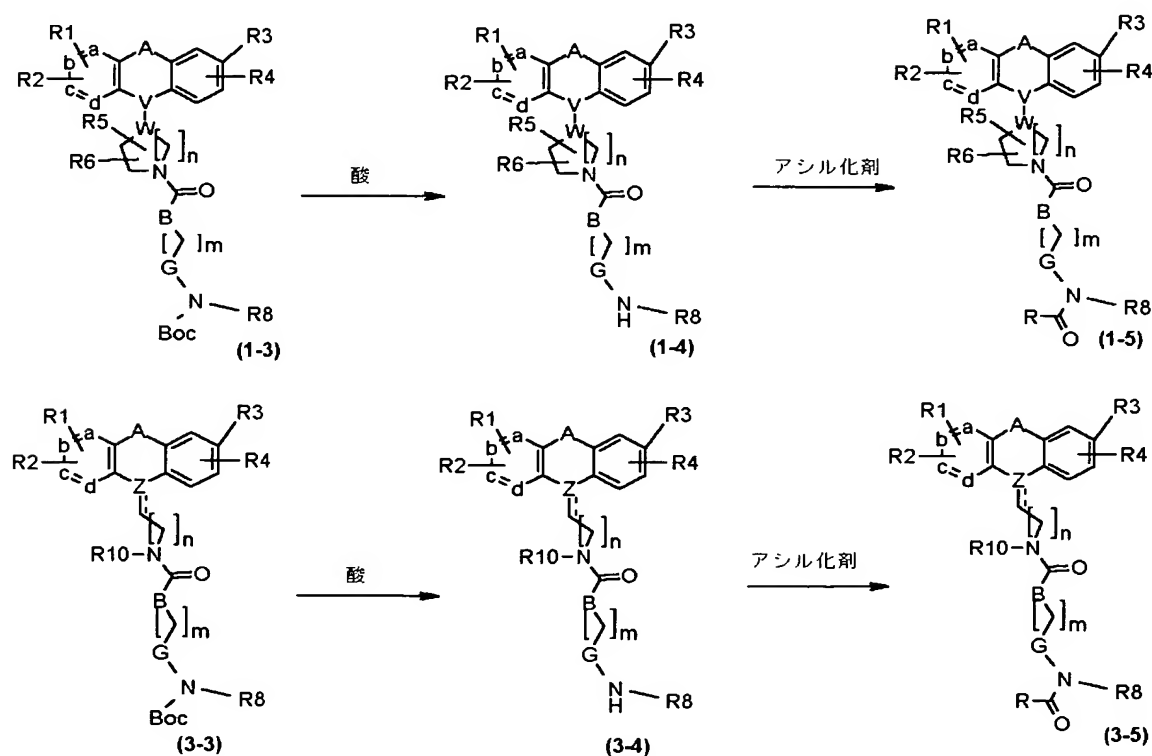
アミン (13) または (16) とアミン (17) または (17') とを例えば  
 トリエチルアミン等の塩基存在下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾ

ール (CDI) と反応させ目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。また  $R^{21}$  がヒドロキシアルキル基である (1-2')、(3-2') は  $R^{21}$  に対応するエステルを有する (17') または水酸基を保護した (17') を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

#### 【0014】

(1-3) および (3-3) において、次のように  $t$ -ブトキシカルボニル基 (Boc 基) が存在している場合、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸などの酸を用いて (1-4) および (3-4) のようなアミンとすることができる。これに例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下、例えば酸クロライドまたは酸無水物またはクロロ蟻酸エステルまたはカルバミン酸クロライドなどのアシル化剤を用いてアシル化し、(1-5) および (3-5) のようなジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。

#### 【化 27】



#### 【0015】

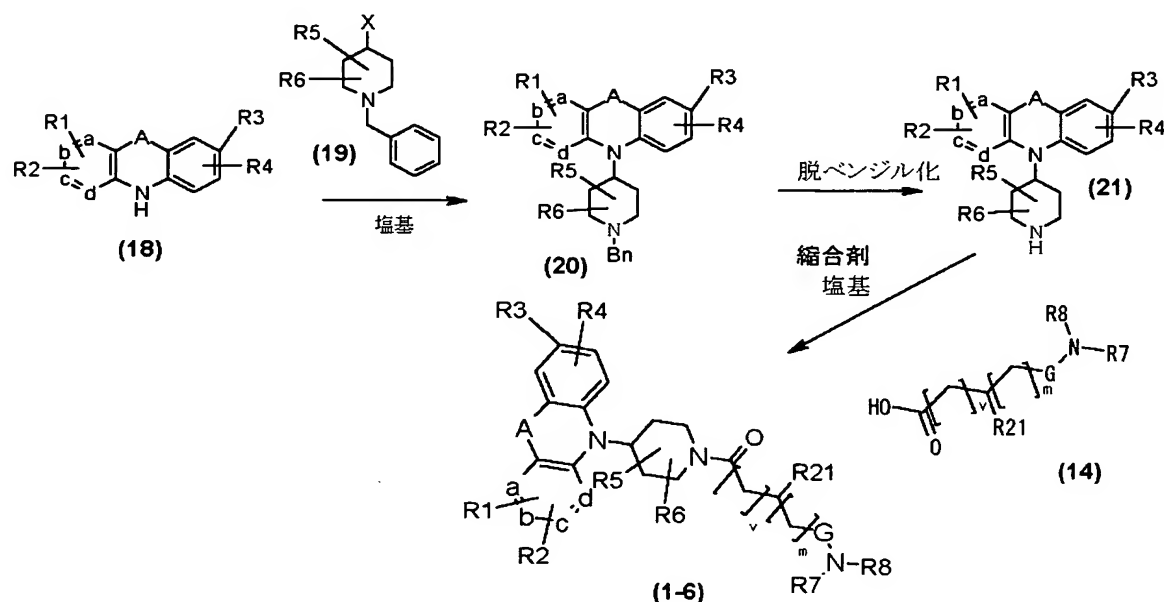
また、一般式 (1) において、 $Y_1$  が酸素原子であり、 $B$  が  $-(CH_2)_v-CHR^{21}-$  で



あり、 $V=W$ がN-Cであり、 $n$ が2であり、 $R_5$ と $R_6$ が一緒になって酸素原子や硫黄原子を表していないジアリールアルキル誘導体(1-6)は例えば次の様にして製造することができる。ただし、 $X$ はI, Br, Clなどのハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基を表す。

【0016】

【化28】



【0017】

(18) のようなアニリン誘導体に対し、(19) のようなハロゲン化物またはスルホン酸エステルを例えば水素化ナトリウムまたはリチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下で反応させると、(20) のような3級アニリン誘導体を得ることができる。この(20) に対し、例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、ラネーニッケルなどの触媒を用いて脱ベンジル化を行い、(21) のような2級アミンを得ることができる。この2級アミン(21) に対し、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて(14) のようなカルボン酸と縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体を得ることができる。また $R^{21}$ がヒドロキシアルキル基である(1-6) は $R^{21}$ に対応するエステルを有する(14) ま

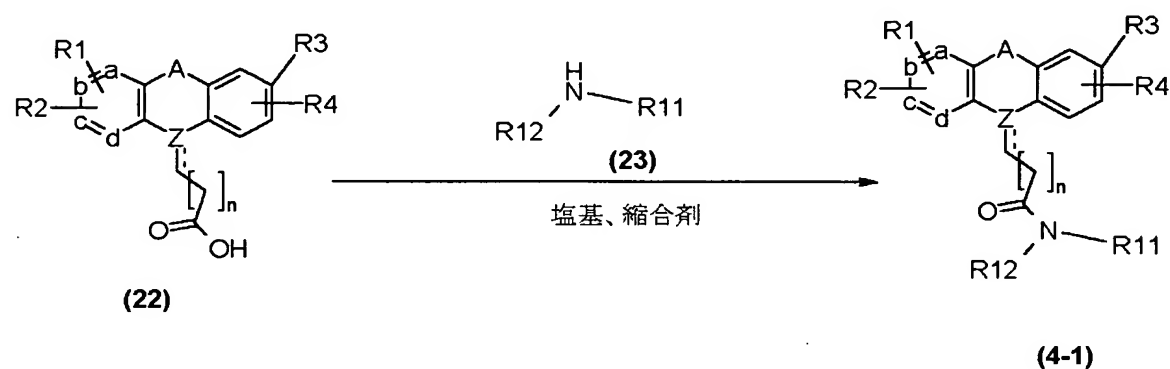
たは水酸基を保護した (14) を用いて縮合後エステルを水素化ホウ素リチウム等の還元剤で還元あるいは保護基を脱保護することにより得ることもできる。

# 【0018】

また (4) において  $Y_1$  が酸素原子の場合、(22) のようなカルボン酸と (23) のようなアミンとを例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合し、目的とするジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体 (4-1) を得ることができる。

# 【0019】

## 【化29】

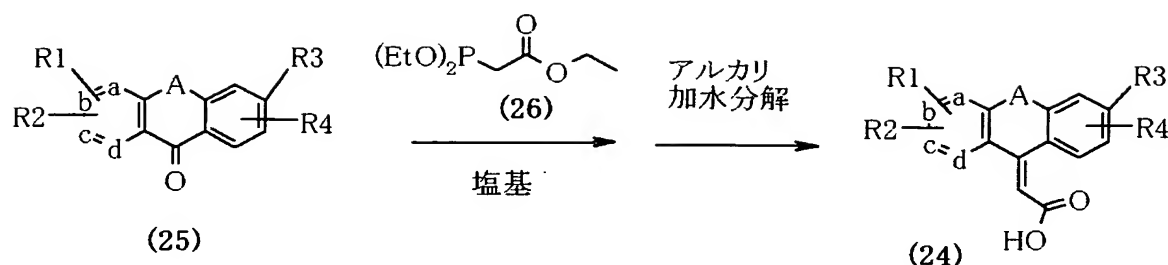


# 【0020】

(22) のうち、 $Z = C$ 、 $n = 0$  の化合物 (24) は例えば以下のように合成できる。

【0021】

【化30】



【0022】

例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基存在下、ケトン (25) をジエチルホスホノ酢酸エチル (26) と縮合させ、目的化合物 (24) を得ることができる。

【0023】

本発明の一般式 (1)、(2)、(3) および (4) で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、塩酸等の無機酸との塩、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸との塩を挙げることができる。

【0024】

一般式 (1)、(2)、(3) および (4) で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジアリールアルケン誘導体およびジアリールアルキル誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギニン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン

化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

#### 【0025】

一般式(1)、(2)、(3)および(4)で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患(progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

#### 【0026】

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 5\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用いる。

#### 【0027】

##### 【実施例】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

#### 【0028】

##### 実施例1

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 3.00g (10.9mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 2

29 g (13.2 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 3.14 g (16.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 50 ml に溶解した。トリエチルアミン 2.20 g (3.04 mmol) を加えて一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1～2：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 4.29 g (10.2 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.15-2.35 (4H, m), 3.02 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.81-4.01 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.38 (8H, m).

## 【0029】

### 実施例 2

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 1.40 g (3.25 mmol) を 1,4-ジオキサン 20 ml に溶解し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 12 ml を加えて一晩撹拌した。4規定水酸化ナトリウム水溶液で中和後、溶媒を減圧留去し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル：ヘキサン 1：2 の溶液 10 ml を足し、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 2 ml を加えた。生じた沈殿を濾別後、酢酸エチル：ヘキサン 1：2 の溶液で洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 1.15 g (3.06 mmol) 収率 94%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H+DMSO-d<sub>6</sub>)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (フリー体): 2.12-2.36 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.76-3.12

(2H, m), 3.13-3.50 (3H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

### 【0030】

#### 実施例 3

エチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 375 mg (1.00 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 303 mg (3.00 mmol) を加えた後にクロロ蟻酸エチルエステル 130 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 213 mg (0.528 mmol) 収率 53%

MS (ESI, m/z) 403(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, t), 2.12-2.36 (4H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.86-4.02 (3H, m), 4.13 (2H, q), 5.65 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

### 【0031】

#### 実施例 4

t-ブチル (1S)-1-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル]-3-メチルブチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-L-ロイシン 109 mg (0.439 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 105 mg (0.549 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 74 mg (0.73 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 84:16 ~ 75:25) で精製して表題化合物を得た。

収量 29.5 mg (0.065 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 487(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84-0.99 (6H, m), 1.23-1.31 (2H, m), 1.41 (9H, d), 1.70 (1H, m), 2.10-2.40 (4H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.28 (1H, d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.38 (8H, m).

#### 【0032】

##### 実施例 5

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.542 mmol) をジクロロメタン 1.5 ml に溶解し、トリエチルアミン 137 mg (1.36 mmol) を加えた後に (S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸クロライド 86.1 mg (0.650 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。1 時間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール 98:2) で粗精製後、シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex<sup>TM</sup> NH, Fuji Silysia Chemical LTD., ヘキサン: 酢酸エチル 92:8 ~ 1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 154 mg (0.362 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (1H, m), 1.04-1.19 (7H, m), 1.36 (1H, m), 2.12-2.

36 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.80-4.16 (3H, m), 6.65 (1H, bs), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.21-7.40 (6H, m).

### 【0033】

#### 実施例 6

(1R)-N-{2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミドの合成:

(1R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド 72.8 mg (0.171 mmol) にエタノール 10 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 72.8 mg を加え、水素ガス雰囲気中 4.0 MPa で一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 67.1 mg (0.157 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 429(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.75 (1H, dd), 1.05-1.41 (7H, m), 1.37 (1H, dd), 2.30-2.51 (4H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 3.09-3.24 (2H, m), 3.31-3.46 (2H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.00-4.19 (3H, m), 6.68 (1H, br s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.04-7.18 (6H, m).

### 【0034】

#### 実施例 8

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 100 mg (0.271 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 82.3 mg (0.813 mmol) を加えた。ピバリン酸クロライド 39.2 mg (0.325 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30分



間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～3：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 62.9 mg (0.152 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (9H, s), 2.14-2.35 (4H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.88-4.09 (3H, m), 6.83 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.12-7.22 (2H, m), 7.22-7.40 (6H, m).

### 【0035】

#### 実施例 9

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸 100 mg (0.268 mmol)、*t*-ブチルアミン 23.5 mg (0.321 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 77.1 mg (0.402 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 35.2 mg (0.348 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1～4：6）で精製し、表題化合物を得た。

収量 33.3 mg (0.078 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (9H, s), 2.08-2.36 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.50-2.71 (2H, m), 2.24-2.96 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.93 (1H, m), 5.77 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.38 (8H, m).

### 【0036】

#### 実施例 10

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-メチル-1-プロパンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメート 128.5 mg (0.264 mmol) を 1,4-ジオキサン 1 ml に溶解し、4 規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 0.5 ml を加えて一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテル 2 ml に溶解し、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 102.6 mg (0.242 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 387 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (6H, d), 2.10-2.40 (5H, m), 2.70-3.10 (4H, m), 3.41 (1H, br s), 3.69-4.10 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.23-7.39 (6H, m), 9.03 (1H, br s), 9.68 (1H, br s).

### 【0037】

#### 実施例 11

N-{3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程 1

N-(2,2-ジメチルプロパノイル)-β-アラニンの合成:

3-アミノプロピオン酸メチル塩酸塩 558 mg (4.03 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 20 ml に溶解させ、すぐにピバリン酸クロライド 362 mg (3.00 mmol) を加えて 4 時間撹拌した。2 規定塩酸水溶液 15 ml を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 173 mg (0.929 mmol) 収率 23%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, s), 2.60 (2H, t), 3.51 (2H, q), 6.34 (1H, br s)

).

### 【0038】

#### 工程 2

N- {3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -3-オキソプロピル} -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジン 275 mg (1.01 mmol)、N- (2, 2-ジメチルプロパノイル) - $\beta$ -アラニン 90.0 mg (0.480 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 193 mg (1.01 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 3 ml に溶解した。トリエチルアミン 152 mg (1.50 mmol) を加えて 3 時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (Chromatorex™ NH, Fuji Silysia Chemical LTD.、ヘキサン: 酢酸エチル 89:11 ~ 7:3) で粗精製し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:3 ~ 1:4) で精製して表題化合物を得た。

収量 147 mg (0.343 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 2.11-2.36 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.94-3.12 (2H, m), 3.52 (3H, q), 3.84-4.00 (1H, m), 6.62 (1H, t), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

### 【0039】

#### 実施例 12

N- {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} -3, 3-ジメチルブタンアミドの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.

750 mmol) を加えた。3, 3-ジメチルブタン酸クロライド 35.1 mg (0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 93:7~3:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 80.1 mg (0.187 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 429 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (9H, s), 2.12 (2H, s), 2.15-2.39 (4H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.88-4.13 (3H, m), 6.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.21 (2H, m), 7.21-7.41 (6H, m).

#### 【0040】

##### 実施例 13

イソプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 80.0 mg (0.217 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 75.9 mg (0.750 mmol) を加えた。クロロ蟻酸イソプロピルエステル 31.9 mg (0.260 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものをゆっくりと加えた。30 分間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 93:7~3:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 38.6 mg (0.093 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (6H, d), 2.12-2.48 (4H, m), 2.92-3.11 (2H, m), 3.36-3.53 (1H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 4.90 (1H, m), 5.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

#### 【0041】

##### 実施例 14

N-{3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2, 2-ジメチル-1-プロパ

ンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル(ネオペンチル)カルバメート 184.1 mg (0.357 mmol) に 4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 5 ml を加え、1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテル 5 ml を加えて 4 規定塩酸/酢酸エチル溶液 1 ml を入れ、生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥させて表題化合物を得た。

収量 149 mg (0.357 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 415 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (9H, s), 2.14-2.43 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.62-3.37 (6H, m), 3.52 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 9.05 (1H, br s), 9.55 (1H, br s).

【0042】

実施例 15

N-((1S)-1-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル)-3-メチルブチル)-1-アゼパンカルボキシアミド合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-アゼパンカルボキシアミド-(L)-ロイシン 124 mg (0.439 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105 g (0.549 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解した。トリエチルアミン 74 mg (0.73 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル 4:1~65:35)で粗精製後、再度シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル 3:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 98.9 mg (0.194 mmol) 収率 53%

MS (ESI,  $m/z$ ) 512 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.54-1.02 (6H, m), 1.23-1.82 (11H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.39 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.3 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.39 (8H, m).

### 【0043】

#### 実施例 16

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメート 400 mg (0.930 mmol) にエタノール 5 ml 中パラジウム炭素 (10% w/v) 400 mg を加え、水素ガス雰囲気中 3.9 MPa で一晩撹拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 397 g (0.918 mmol) 収率 99%

MS (ESI,  $m/z$ ) 433 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.29-2.50 (4H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.08-3.21 (2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.56 (1H, br s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.09-7.20 (6H, m).

### 【0044】

#### 実施例 17

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]エチルカルバメートの合成:

4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジン 500 mg (1.79 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 515 mg (2.69 mmol) をジクロロメタン 5 ml に懸濁させ、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 415 mg (2.15 mmol)、トリエチルアミン 362 mg (3.58 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 22 mg (0.18 mmol) を加えた。一晩撹拌の後、飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 98：2）で粗精製後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 15：1）で精製して表題化合物を得た。

収量 43.1 mg (0.100 mmol) 収率 5.6%

MS (ESI, m/z) 437 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.50-2.64 (2H, m), 2.68-2.81 (2H, m), 2.92-3.14 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.13-4.24 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 7.16-7.32 (6H, m), 7.48-7.54 (2H, d).

#### 【0045】

##### 実施例 18

エチル 2-〔4-〔10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕-2-オキソエチルカルバメートの合成:

エチル 2-〔4-〔5H-ジベンゾ〔a, d〕〔7〕アヌレン-5-イリデン〕-1-ピペリジニル〕-2-オキソエチルカルバメート 105 mg (0.261 mmol) にエタノール 3 ml 中パラジウム炭素 (10%w/v) 100 mg を加え、水素ガス雰囲気中 3.6 MPa で一晩攪拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 101.8 mg (0.252 mmol) 収率 97%

MS (ESI, m/z) 405 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.30-2.52 (4H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.90-4.20 (5H, m), 5.68 (1H, br s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.07-7.21 (6H, m).

#### 【0046】

##### 実施例 19

エチル 2-オキソ-2-〔4-〔9H-チオキサンテン-9-イリデン〕-1-ピペリジニル〕エチルカルバメートの合成:

##### 工程 1

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩の合成:

t-ブチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメート 135 mg (0.297 mmol) をジオキサン 2 ml に溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加えて一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、酢酸エチルで 2 回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。ジクロロメタン 2 ml を足し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 2 ml を加える。生じた沈殿を濾別後、ジクロロメタンで洗浄し、風乾した。さらに減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

収量 72.4 mg (0.195 mmol) 収率 66%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.40-2.54 (2H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.34-3.75 (1H, m), 3.80-3.96 (3H, m), 7.22-7.48 (6H, m), 7.57 (2H, d), 8.16 (3H, br s).

#### 【0047】

##### 工程 2

エチル 2-オキソ-2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] エチルカルバメートの合成:

2-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 50 mg (0.134 mmol) をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 41 mg (0.405 mmol) を加えた後クロロ蟻酸エチルエステル 17.5 mg (0.161 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml に溶解したものを加えた。15 分攪拌の後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 85:100) で精製し、表題化合物を得た。

収量 36.7 mg (0.0897 mmol) 収率 67%

MS (ESI,  $m/z$ ) 409 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, t), 2.48-2.64 (2H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.92-3.16 (2H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.90-4.24 (5H, m), 5.67 (1H, br s), 7.22-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).



## 【0048】

## 実施例 20

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 50 mg (0.183 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸 41.5 mg (0.219 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 2 mg (0.018 mmol)、トリエチルアミン 37 mg (0.366 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 52.6 mg (0.274 mmol) を加えて一晩攪拌した。薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 2:3)で精製し、表題化合物を得た。

収量 72.3 mg (0.163 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (3H, s), 2.12-2.36 (4H, m), 3.86-3.36 (4H, m), 3.52-3.28 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 4.40-4.58 (1H, d), 4.69-4.83 (1H, d), 5.16 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

## 【0049】

## 実施例 21

t-ブチル (4S)-4-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-1,3-チアゾリジン-3-カルボキシレートの合成:

N-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノプロピオン酸のかわりに3-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸を用いて実施例 20と同様に反応、精製を行った。

収量 70.8 mg (0.145 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.29-1.52 (9H, m), 2.10-2.50 (4H, m), 2.70-3.45 (4H, m), 3.51-3.76 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.75 (1H, d), 4.8

2-5.23 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.17 (2H, d), 7.20-7.40 (6H, m).

【0050】

#### 実施例 22

t-ブチル (2R)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキシレート

の合成:  
4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-L-プロリン 94.0 mg (0.439 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4 mg (0.036 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105.2 mg (0.548 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 74 mg (0.731 mmol) を加えて 3 時間撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 155.8 mg (0.331 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 471 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26-1.52 (9H, m), 1.60-2.53 (8H, m), 2.80-3.26 (2H, m), 3.28-3.71 (3H, m), 3.77-4.10 (1H, m), 4.46-4.72 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.11-7.40 (8H, m).

【0051】

#### 実施例 23

t-ブチル 2-[3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピロリジン 94.0 mg (0.366 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 83.7 mg (0.44 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 103.8 mg (0.54 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 4.4 mg (0.04 mmol)

をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 72.8 mg (0.72 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 88:12~5:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 97.9 g (0.217 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 2.48-2.67 (1H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.20-3.39 (3H, m), 3.58-4.00 (4H, m), 4.30 (1H, t), 5.45 (1H, br s), 7.00-7.24 (8H, m).

#### 【0052】

##### 実施例 24

t-ブチル 2-(4-ジベンゾ [b, e] チエピン-11 (6H) -イリデン-1-ピペリジニル) -2-オキソエチルカルボキシレートの合成:

4-ジベンゾ [b, e] チエピン-11 (6H) -イリデン-1-ピペリジン 88.0 mg (0.30 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 69.6 mg (0.36 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 86.3 g (0.45 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.7 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 60.7 mg (0.60 mmol) を加えて一晩攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 88:12~5:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 115.8 g (0.257 mmol) 収率 86%

MS (ESI, m/z) 451 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.09-2.20 (2H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 3.10-3.52 (4H, m), 3.34-4.08 (3H, m), 4.86 (1H, d), 5.52 (1H, br s), 6.96-7.16 (5H, m), 7.20-7.35 (3H, m).

#### 【0053】

##### 実施例 25

2-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチルホルムアミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 150 mg (0.406 mmol)、2,2-ジメチル-1-ヨードプロパン 80.5 mg (0.406 mmol)、炭酸カリウム 84.3 mg (0.610 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、120℃で一晩撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～2：3）で精製して表題化合物を得た。

収量 18.8 mg (0.052 mmol) 収率 13%

MS (ESI, m/z) 359 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.14-2.38 (4H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.88-4.18 (3H, m), 6.76 (1H, br s), 6.93 (2H, s), 7.10-7.42 (8H, m), 8.25 (1H, s).

#### 【0054】

#### 実施例 26

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル（イソブチル）カルバメートの合成：

#### 工程 1

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシンの合成：

イソブチルアミン 366 mg (5.01 mmol)、トリエチルアミン 1.52 g (15.0 mmol) を水 10 ml 中に溶解し、ブロモ酢酸 695 mg (5.00 mmol) を加えて 1 時間撹拌した。さらに、ジ(t-ブチル)ジカーボネート 1.63 g (7.50 mmol) の 1,4-ジオキサン 5 ml 溶液を加え、さらに 1 時間撹拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出する。さらに、水層に 1 規定塩酸水溶液 11 ml を加え、ジクロロメタンで 3 回抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 829.1 mg (3.58 mmol) 収率 72%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (6H, d), 1.45 (9H, d), 1.83 (1H, m), 3.09 (2H, t),

3.93 (2H, d).

【0055】

工程 2

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン 178 mg (0.768 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 150 mg (0.549 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 210 mg (1.10 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解した。トリエチルアミン 139 mg (1.37 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~4:1)で精製して表題化合物を得た。

収量 222.1 mg (0.456 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (6H, d), 1.44 (9H, d), 1.85 (1H, m), 2.10-2.48 (4H, m), 3.42-3.40 (4H, m), 3.49 (1H, br s), 3.72-4.34 (3H, m), 6.92 (2H, s), 7.12-7.38 (8H, m).

【0056】

実施例 27

t-ブチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル(メチル)カルバメートの合成:

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン 83.1 mg (0.439 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 100 mg (0.366 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 105 mg (0.549 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg (0.04 mmol) をジクロロメタン

1. 5 ml に溶解した。トリエチルアミン 74.0 mg (0.732 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11~65:35) で精製して表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.229 mmol) 収率 63%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.12 (2H, m), 3.49 (1H, br s), 3.82-4.18 (3H, m), 6.93 (2H, s), 7.14-7.36 (8H, m).

#### 【0057】

#### 実施例 28

N-(t-ブチル)-N'-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}ウレアの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 89.2 mg (0.55 mmol)、トリエチルアミン 25.3 mg (0.25 mmol) をテトラヒドロフラン 2.5 ml に溶解させ、t-ブチルアミン 36.6 mg (0.50 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶かしたものをアルゴン気流下 0℃でゆっくりと加えた。1 時間攪拌の後、2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 110.7 mg (0.30 mmol) およびトリエチルアミン 30.3 mg (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解させたものをゆっくりと加えた。2 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 85:15~3:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 70.7 mg (0.165 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 2.10-2.35 (4H, m), 2.03-3.10 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.84-4.10 (3H, m), 4.56 (1H, br s), 5.30 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.27-7.7.27 (6H, m).

#### 【0058】

## 実施例 29

t-ブチル 2- ( {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} アミノ) -2-オキソエチルカルバメートの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 35.0 mg (0.095 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 19.7 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 19.2 mg (0.190 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7: 3 ~ 3: 7) で精製して表題化合物を得た。

収量 31.8 mg (0.065 mmol) 収率 69%

MS (ESI, m/z) 488 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.94-3.11 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.85 (2H, d), 3.91-4.10 (3H, m), 5.06 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.00 (1H, br s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.39 (6H, m).

【0059】

## 実施例 30

t-ブチル 3- ( {2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチル} アミノ) -3-オキソプロピルカルバメートの合成:

2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエタンアミン塩酸塩 35.0 mg (0.095 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルアラニン 21.5 mg (0.114 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 27.2 mg (0.142 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 1 mg (0.01 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解する。トリエチルアミン 19

2 mg (0.190 mmol) を加えて 1 時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7:3 ~ 3:7) で精製して表題化合物を得た。

収量 32.5 mg (0.065 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 502 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.12-2.38 (4H, m), 2.45 (2H, t), 3.04 (2H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 5.14 (1H, br s), 6.59 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.40 (8H, m).

### 【0060】

#### 実施例 31

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル (ネオペンチル) カルバメートの合成:

2,2-ジメチルプロピルアミン 872 mg (10.0 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、ナトリウムエトキシド 34.0 mg (0.50 mmol)、エチルアクリル酸 1.00 g (10.0 mmol) を加えて一晩攪拌した。水を 1 ml 加えて有機溶媒を減圧下留去し、ジ(t-ブチル)ジカーボネート 2.62 g (12.0 mmol) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を加えて 3 時間 30 分間攪拌した。ジクロロメタンで 2 回抽出した後、水層を 1 規定塩酸水溶液で中和し、ジクロロメタンで 3 回抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。これをジクロロメタン 2 ml に溶解し、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 145 mg (0.531 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 122 mg (0.637 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) を加えた。さらにトリエチルアミン 107.5 mg (1.06 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11 ~ 4:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 233 mg (0.452 mmol) 収率 85%



MS (ESI,  $m/z$ ) 515 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.10-2.40 (4H, m), 2.48-2.71 (2H, m), 2.94-3.21 (4H, m), 3.49 (2H, t), 3.62 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

### 【0061】

#### 実施例 3 2

t-ブチル 2-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン 60.0 mg (0.216 mmol)、N-t-ブトキシカルボニルグリシン 50.0 mg (0.258 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 62.1 mg (0.324 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3 mg (0.03 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解した。トリエチルアミン 43.7 mg (0.432 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 89:11 ~ 65:35) で精製して表題化合物を得た。

収量 81.1 mg (0.186 mmol) 86%

MS (ESI,  $m/z$ ) 436 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.60-1.77 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.77 (2H, br s), 3.15 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.38-3.60 (3H, m), 3.80-4.02 (3H, m), 4.20 (1H, m), 5.50 (1H, br s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.05-7.15 (6H, m).

### 【0062】

#### 実施例 3 3

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン

389 mg (1.59 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 311 mg (1.62 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 416 mg (1.52 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.59 mmol)を室温で1晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 368 mg (0.74 mmol) 収率 48%

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-0.98 (6H, dd), 1.34-1.65 (10H, m), 2.03-2.38 (4H, m), 2.64-2.84 (3H, m), 2.88-4.18 (6H, m), 4.78-5.12 (1H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.11-7.38 (8H, m).

### 【0063】

#### 実施例 34

N-( (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル)-N-メチルアミン 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}-3-メチルブチル(メチル)カルバメート 344 mg (0.69 mmol)を1,4-ジオキサン 2 mlに溶解し4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 4 mlを加えた。室温で5時間撹拌後減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 301 mg (0.69 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 401 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86-1.04 (6H, m), 1.66-2.01 (5H, m), 2.16-2.56 (4H, m), 2.72 (3H, d), 2.94-3.26 (2H, m), 3.54-3.72 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.22-7.38 (6H, m).

## 【0064】

## 実施例 35

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:  
ジクロロメタン 5 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 129 mg (0.74 mmol) に氷浴下 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 134 mg (0.70 mmol)、プロトリプチリン塩酸塩 176 mg (0.59 mmol)、トリエチルアミン 0.176 ml (1.26 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 228 mg (0.54 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.73 (3H, d), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

## 【0065】

## 実施例 36

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成工程 1

3-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミンの合成:

クロロホルム 20 ml 中 シクロベンザプリン塩酸塩 2.467 g (7.91 mmol) に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml を加え室温で 10 分間攪拌した。クロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にトルエン 15 ml を加え 80℃ に加熱しクロロギ酸エチル 4.0 ml (41.8 mmol) を加え 80℃ で 1 晩攪拌した。さらにクロロギ酸エチル 4.0 ml

1 (41.8 mmol) 加え 2 日間加熱撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:1) で精製した。これに 1-ブタノール 11.4 ml、粉状の水酸化カリウム 1.97 g (35.1 mmol) を加え 120℃ で 4 時間加熱撹拌した。室温で反応液を水に注ぎクロロホルムで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.725 g (6.60 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 262 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.53-2.66 (2H, m), 5.53 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.21-7.37 (8H, m).

#### 【0066】

##### 工程 2

t-ブチル 2-[[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 105 mg (0.60 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 111 mg (0.58 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン 133 mg (0.51 mmol)、トリエチルアミン 0.08 ml (0.57 mmol) を室温で 1 晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.31 mmol) 収率 61%

MS (ESI, m/z) 419 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.23-2.52 (2H, m), 2.68 (3H, d), 3.10-3.58 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 5.40-5.53 (2H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.

15-7.40 (8H, m).

【0067】

実施例 37

t-ブチル (1S)-1-{[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ}カルボニル}-3-メチルブチル (メチル) カルバメートの合成:

ジクロロメタン 10 ml 中 t-ブトキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシン 280 mg (1.14 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 204 mg (1.06 mmol)、3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-N-メチル-1-プロパンアミン 271 mg (1.04 mmol)、トリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 82:18) で精製し表題化合物を得た。

収量 178 mg (0.37 mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.63-0.96 (6H, m), 1.24-1.62 (11H, m), 2.22-2.91 (9H, m), 3.10-3.70 (2H, m), 4.66-5.08 (1H, m), 5.41-5.58 (1H, m), 6.79-6.91 (2H, m), 7.16-7.38 (8H, m).

【0068】

実施例 38

(2S)-N-[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル]-N, 4-ジメチル-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド 塩酸塩の合成:

t-ブチル (1S)-1-{[3-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル] (メチル) アミノ}カルボニル}-3-メチルブチル (メチル) カルバメート 169 mg (0.35 mmol) にジクロロメタン 5 ml、トリフルオロ酢酸 2.5 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を

減圧下で濃縮後1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を1, 4-ジオキサン5mlに溶解し4規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液を加えた。減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 145mg (0.34mmol) 収率 99%

MS (ESI, m/z) 389 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.74-0.94 (6H, m), 1.40-1.75 (2H, m), 2.06-2.83 (9H, m), 3.08-3.60 (2H, m), 3.75-4.11 (1H, m), 5.40-5.51 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.16-7.41 (8H, m).

### 【0069】

#### 実施例39

t-ブチル 2-[[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)プロピル](メチル)アミノ]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン10ml中t-ブトキシカルボニルグリシン251mg (1.44mmol)に氷浴下1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩281mg (1.47mmol)、ノルトリプチリン塩酸塩281mg (1.47mmol)、トリエチルアミン0.40ml (2.87mmol)を加え室温で1晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 4:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 203mg (0.48mmol) 収率 33%

MS (ESI, m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.77 (3H, d), 2.85-3.56 (6H, m), 3.83-3.95 (2H, m), 5.43-5.75 (1H, brd), 5.79 (1H, dt), 7.00-7.28 (8H, m).

### 【0070】

#### 実施例40

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

#### 工程 1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸の合成:

ジメチルスルホキシド 55 ml 中ジエチルホスホノ酢酸エチル 4.99 g (22.3 mmol) に水素化ナトリウム (60%油性) 890 mg (22.3 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。5H-ジベンゾ[a, d]-5-シクロヘプテンノン 4.58 g (22.2 mmol) を加え室温で 1 時間 15 分攪拌後 100℃で 2 日間加熱攪拌した。ジメチルスルホキシドを減圧下で留去、残渣にエタノール 20 ml、6 規定水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え 100℃で 3 日間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後 1 規定塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.552 g (6.25 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 247 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.90 (1H, s), 6.94 (2H, q), 7.30-7.46 (8H, m).

【0071】

#### 工程 2

t-ブチル 2-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]エチルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸 173 mg (0.70 mmol)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 t-ブチル 124 mg (0.77 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 143 mg (0.75 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 7:3) で精製し表題化合物を得た。

収量 185 mg (0.47 mmol) 収率 68%

MS (ESI, m/z) 391 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, s), 2.78-3.08 (3H, m), 3.27-3.42 (1H, m), 4.36 (1H, s), 5.31 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.49 (2H, s), 7.29-7.50 (8H, m).

【0072】

#### 実施例 41

t-ブチル 3-[(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)アミノ]プロピルカルバメートの合成:

ジクロロメタン 5 ml 中 5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸 173 mg (0.70 mmol)、N-(3-アミノプロピル)カルバミン酸 t-ブチル 130 mg (0.75 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 149 mg (0.78 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3）で精製し表題化合物を得た。

収量 232 mg (0.57 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 403 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24-1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.82 (2H, q), 2.90-3.04 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.77 (1H, s), 5.48 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.29-7.50 (8H, m).

【0073】

#### 実施例 42

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデンアセチル)-1-ピペラジンカルボキシレートの合成: ジクロロメタン 5 ml 中 5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン酢酸 172 mg (0.69 mmol)、t-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート 144 mg (0.78 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 148 mg (0.77 mmol)、トリエチルアミン 0.11 ml



(0.79 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 273 mg (0.66 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 417 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, s), 2.01-2.12 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.11-3.26 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.83-6.96 (2H, m), 7.28-7.57 (8H, m).

#### 【0074】

##### 実施例 43

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

##### 工程 1

{[(1-エチル-1-メチルプロポキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル 0.500 ml (4.01 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 0.05 ml を加え室温で 5 分攪拌した。反応液に 3-メチル-3-ペンタノール 0.547 ml (4.41 mmol) を加え、一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 622 mg (2.69 mmol) 収率 67%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.26 (3H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 3.87 (2H, d), 4.19 (2H, q), 5.04 (1H, br s).

#### 【0075】

##### 工程 2

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成:  
{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸エチル 300 mg (1.30 mmol) をメタノール:水 2.3:1 の混合溶媒 2.5 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 1.56 ml を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、The Dow Chemical Company の ion exchange resin "DOWEX" (50W-X2 100-200 mesh H form) を穏やかに攪拌しながら pH 5 になるまで加え、樹脂を吸引濾過した。濾液を減圧下濃縮し乾燥させ、表題化合物を得た。

収量 284 mg (1.40 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 202 (M-H)-

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (6H, br t), 1.33 (3H, s), 1.67-1.84 (4H, m), 3.69 (2H, br s), 5.86 (1H, br s).

### 【0076】

#### 工程 3

1-エチル-1-メチルプロピル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(1-エチル-1-メチルプロポキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸 284 mg (1.40 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン) ピペリジン 320 mg (1.17 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 322 mg (1.68 mmol)、をジクロロメタン 15 ml、ジメチルホルムアミド 5 ml の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.68 mmol)、ジメチルアミノピリジン 14.7 mg (0.12 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:ジクロロメタン 95:5~2:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 204 mg (0.445 mmol) 収率 38%

MS (ESI,  $m/z$ ) 459 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, t), 1.35 (3H, s), 1.66-1.91 (4H, m), 2.14-2.33 (4H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.84-4.00 (3H, m), 5.54 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

#### 【0077】

#### 実施例 44

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成

#### 工程 1

4-(*t*-ブチルアミノ)-4-オキソブタン酸の合成:

無水コハク酸 3.07 g (30.6 mmol) をジクロロメタン 30 ml に懸濁し、*t*-ブチルアミン 4.1 ml (34.5 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。析出した白色結晶を酢酸エチルで洗浄し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 40 ml に溶解して室温で 2 時間攪拌した。氷冷下 1 規定塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 2.75 g (15.9 mmol) 収率 52%

MS (ESI,  $m/z$ ) 172 ( $M-H$ )<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.20 (9H, s), 2.21-2.26 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 7.39 (1H, br s).

#### 【0078】

#### 工程 2

N-(*t*-ブチル)-4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタンアミドの合成:

5-(4-ピペリジニル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン 83.2 mg (0.299 mmol) と、4-(*t*-ブチルアミノ)-

4-オキソブタン酸 62.2 mg (0.359 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 82.6 mg (0.431 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.06 ml (0.431 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 3.67 mg (0.03 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 9：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 102 mg (0.236 mmol) 収率 79%

MS (ESI, m/z) 434 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (9H, s), 1.58-1.70 (2H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.50-2.82 (4H, m), 3.14-3.26 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 3.62-3.69 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.14-4.21 (1H, m), 5.78 (1H, br s), 6.92-6.99 (2H, m), 7.08-7.10 (6H, m).

#### 【0079】

##### 実施例 45

N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-N,N-ジメチルウレアの合成：  
2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.545 mmol) をジクロロメタン 2 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.19 ml を加えた。これに別途ジクロロメタン 3 ml に溶解した N,N-ジメチルカルバモイルクロリド 70.3 mg (0.654 mmol) を氷冷下滴下し、室温で 30 分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層中に析出した白色結晶を濾別し、表題化合物を得た。

収量 158 mg (0.394 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20-2.33 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.01-3.10 (2H, m), 3.

44-3.54 (1H, m), 3.92-4.05 (3H, m), 5.51 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

# 【0080】

## 実施例 46

N- {2-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

2-[4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエタンアミン塩酸塩 200 mg (0.545 mmol) をジクロロメタン 2 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.19 ml を加えた。これに 1-ピペリジンカルボニルクロリド 96.5 mg (0.654 mmol) のジクロロメタン溶液 3 ml を氷冷下滴下し、室温で 30 分攪拌した。ジクロロメタンを減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1~1:4) で精製し、表題化合物を得た。

収量 201 mg (0.455 mmol) 収率 84%

MS (ESI, m/z) 442 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.34-3.37 (4H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.90-4.11 (3H, m), 5.58 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (6H, m).

# 【0081】

## 実施例 47

N-[2-(t-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

## 工程 1

t-ブチル ( { [4-(5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル] カルボニル } アミノ ) アセテートの合成:

N, N'-カルボニルジイミダゾール 475 mg (2.93 mmol) を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.45 ml (3.29 mmol) を加え室温で 10 分撹拌した。氷冷し、グリシン t-ブチルエステル塩酸塩 460 mg (2.74 mmol) を約 10 分間で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。氷冷し、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 500 mg (1.83 mmol) を加えて室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 95：5～2：3）で精製し、表題化合物を得た。

収量 752 mg (1.75 mmol) 収率 95%

MS (ESI, m/z) 431 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (9H, s), 2.12-2.20 (2H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.90 (2H, d), 4.91 (1H, br t).

#### 【0082】

##### 工程 2

( { [4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル } アミノ) 酢酸の合成:

t-ブチル ( { [4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル } アミノ) アセテート 752 mg (1.75 mmol) をジクロロメタン 8 ml に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解し水を加え、析出した白色結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 498 mg (1.33 mmol) 収率 76%

MS (ESI, m/z) 373 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.85-1.93 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.62 (2H, d), 6.82 (1H, br t), 6.96 (2H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 12.28 (1H, br s).

#### 【0083】

##### 工程 3

N-[2-(*t*-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

( {[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]カルボニル}アミノ)酢酸 300 mg (0.801 mmol)、*t*-ブチルアミン 1.0 ml (0.961 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 230 mg (1.20 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 4:1~1:9) で精製し、表題化合物を得た。

収量 198 mg (0.476 mmol) 収率 60%

MS (ESI,  $m/z$ ) 430 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (9H, s), 2.11-2.18 (2H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.52-.3.59 (2H, m), 3.79 (2H, d), 5.28 (1H, br s), 6.01 (1H, br s), 6.91 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

【0084】

#### 実施例 48

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成

#### 工程 1

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸メチルの合成:

セリンメチルエステル塩酸塩 1.00 g (6.43 mmol) とイミダゾール 960 mg (14.1 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、*t*-ブチルジメチルクロロシラン 1.07 g (7.07 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチ

ルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.35 ml (9.65 mmol) と 1-ピペリジンカルボニルクロリド 0.97 ml (7.72 mmol) を氷冷下滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルム 20 ml を加え 50℃ で 3 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール 15 ml に溶解し、氷冷下 2 規定塩酸 10 ml を滴下して室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、1 規定塩酸水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 1:0~9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 428 mg (1.86 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 231 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.57-1.59 (6H, m), 2.98 (1H, br s), 3.36-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-3.99 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 5.43 (1H, br d).

#### 【0085】

##### 工程 2

3-ヒドロキシー-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸の合成:

3-ヒドロキシー-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸メチル 200 mg (0.869 mmol) をメタノール:テトラヒドロフラン 1:1 の混合溶媒 6 ml に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 1.04 ml (1.04 mmol) を加え室温で 30 分攪拌した。減圧下濃縮し、1 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して表題化合物を得た。

収量 64 mg (0.296 mmol) 収率 34%

MS (ESI, m/z) 215 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.51-1.69 (6H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.38-3.42 (4H, m), 3.80-3.94 (2H, m), 4.36 (1H, t).

#### 【0086】



## 工程 3

N-[2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

3-ヒドロキシ-2-[(1-ピペリジニルカルボニル)アミノ]プロピオン酸 64.0 mg (0.296 mmol) と 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 80.9 mg (0.296 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 85.1 mg (0.444 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.091 ml (0.651 mmol) を加えて室温で一晩撹拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 9:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.213 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 472 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49-1.62 (6H, m), 2.26-2.35 (4H, m), 2.92-3.37 (6H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 3.83-4.01 (1H, m), 4.08-4.31 (1H, m), 4.76-4.82 (1H, m), 5.87-5.92 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.14-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

【0087】

## 実施例 49

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキシアミドの合成

## 工程 1

2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピオン酸の合成:

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-(DL)-セリン 1.50 g (6.27 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、イミダゾール

885 mg (13.2 mmol)、*t*-ブチルジメチルクロロシラン 1.98 g (13.2 mmol) を 0℃ で加えて一晩攪拌した。水を加えて 10 分間攪拌し、酢酸エチルで 3 回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 2.21 g (6.27 mmol) 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): -0.01-0.10 (6H, m), 0.62-0.94 (9H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 5.05-5.20 (2H, m), 5.59 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m).

### 【0088】

#### 工程 2

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -N- ( *t*-ブチル ) -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } プロピルアミドの合成:

2- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } プロピオン酸 2.21 g (6.27 mmol)、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1.44 g (7.52 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 79.0 mg (0.63 mmol)、トリエチルアミン 952 mg (9.41 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解した。*t*-ブチルアミン 504 mg (6.90 mmol) を加えて一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 97:3 ~ 88:12) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.07 g (2.62 mmol) 収率 42%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.10 (6H, m), 0.90 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.56 (1H, t), 3.94-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

### 【0089】

#### 工程 3

2-アミノ-N- ( *t*-ブチル ) -3- { [ *t*-ブチル (ジメチル) シリル ] オ

キシ} プロピルアミドの合成:

2- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -N-(t-ブチル) -3-  
 { [t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} プロピルアミド 990 mg (2.  
 42 mmol) にエタノール 5 ml 中パラジウム炭素 (10%w/v) 500 mg  
 を加え、水素ガス雰囲気中で一晩撹拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題  
 化合物を得た。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去して表題化  
 合物を得た。

収量 620 mg (2.26 mmol) 93%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.63 (2H, s),  
 3.30 (1H, t), 3.76 (2H, d), 7.10 (1H, br s).

【0090】

#### 工程 4

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-({[t-ブチル (ジメチル) シリル]  
 オキシ} メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7  
 ] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 59.1 mg (0.364 mmol)、  
 トリエチルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 4 ml に溶解させ、  
 2-アミノ-N-(t-ブチル)-3-{[t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} プロピルアミド 100 mg (0.364 mmol)  
 をジクロロメタン 2 ml に溶かしたものをゆっくりと加えた。2時間撹拌の後、  
 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7] アヌレン-5-イリデン)-1-  
 ピペリジニル] エチルアミン 99.6 mg (0.364 mmol) およびトリエ  
 チルアミン 36.9 mg (0.364 mmol) をジクロロメタン 2 ml に溶解  
 させたものをゆっくりと加えた。一晩撹拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリ  
 カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 9:1~7:3) で精製し  
 て表題化合物を得た。

収量 113 mg (0.197 mmol) 収率 54%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.11 (6H, d), 0.90 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.10-2.20 (2H,  
 m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.30-3.12 (2H, m), 3.46 (1H, t), 3.50-3.61 (2H,

m), 3.97 (1H, dd), 4.10-4.18 (1H, m), 5.57 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, s), 7.13-7.36 (8H, m).

# 【0091】

## 工程 5

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミドの合成:

N-[2-(t-ブチルアミノ)-1-( { [t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ } メチル)-2-オキソエチル]-4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジンカルボキサミド 113 mg (0.197 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液を 0.22 ml 加えて 30 分間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~3:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 66.9 mg (0.146 mmol) 収率 74%

MS (ESI, m/z) 460(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (9H, s), 2.13-2.26 (2H, m), 2.28-2.42 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.50-3.64 (3H, m), 4.03-4.26 (2H, m), 5.64 (1H, d), 6.77 (1H, br s), 6.94 (2H, s), 7.16-7.40 (8H, m).

# 【0092】

## 実施例 50

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成

## 工程 1

3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-4-オキソブタン酸の合成:

4-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸 2.0 g (6.18 mmol) をメタノール 6 ml とトルエン 12

ml の混合溶媒に溶解し、2 M トリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液 3.7 ml を加えて 3 時間撹拌した。2 M トリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液 0.5 ml をさらに加えて 1 時間撹拌し、減圧下溶媒を留去した。エタノール 20 ml に溶解してパラジウム炭素 (10 %w/v) 2.0 g を加え、水素ガス雰囲気中で 19 時間撹拌する。濾過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 1.50 g (6.07 mmol) 収率 98 %

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.38 (9H, s), 2.49-2.70 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.23 (1H, d).

### 【0093】

#### 工程 2

2-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 1.10 g (4.04 mmol)、3-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メトキシ-4-オキソブタン酸 1.00 g (4.04 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 930 mg (4.85 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 48.9 mg (0.40 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解した。トリエチルアミン 532 mg (5.25 mmol) を加えて一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 89:11) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.17 g (2.32 mmol) 収率 58 %

MS (ESI,  $m/z$ ) 503 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.73 (1H, m), 2.90-3.18 (3H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.73 (3H, d), 3.83-3.95 (1H, m), 4.49-4.5

8 (1H, m), 5.77 (1H, t), 6.91 (2H, s), 7.16-7.36 (8H, m).

【0094】

工程 3

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチル 600 mg (1.19 mmol) を酢酸エチル 5 ml に溶解し、4 規定塩酸/酢酸エチル溶液 0.5 ml を加えて 0℃ で 3 時間攪拌した。さらに室温で一晩攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 602 mg (5.95 mmol)、ピバリン酸クロライド 158 mg (1.31 mmol) を加えて 10 分間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 89:11~65:35)で精製し表題化合物を得た。

収量 468 mg (0.962 mmol) 収率 81%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.10-2.38 (4H, m), 2.60-2.81 (1H, m), 2.85-3.20 (3H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.80-3.98 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.11-7.38 (8H, m).

【0095】

工程 4

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチル 106 mg (0.218 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml

1 に溶解し、水素化ホウ素リチウム 5.7 mg (0.261 mmol) を 0℃で加える。1 時間 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 72.3 mg (0.158 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.35 (4H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.88-3.21 (2H, m), 3.56-3.79 (3H, m), 3.85-4.15 (3H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 7.11-7.33 (8H, m).

#### 【0096】

##### 実施例 51

シクロヘキシル 2- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2-オキソエチルカルバメートの合成

##### 工程 1

{ [ (シクロヘキシロキシ) カルボニル] アミノ } 酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル 620 mg (4.80 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、シクロヘキサノール 0.56 ml (5.28 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml を氷冷下に加え、室温で 15 分攪拌した。減圧下濃縮し、1 N 水酸化リチウム水溶液 5.8 ml を加え、メタノール: 水 2:1 の混合溶媒中、室温で 2 時間攪拌した。減圧下濃縮し、水を加えて酢酸エチルで洗浄した水層に、0.1 規定塩酸水溶液を、pH 2~3 になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物を得た。

収量 86.1 mg (0.428 mmol) 収率 8.9%

MS (ESI, m/z) 200 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22-1.56 (6H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 4.65 (1H, br s), 5.15 (1H, br s).

#### 【0097】

##### 工程 2

シクロヘキシル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{[(シクロヘキシロキシ)カルボニル]アミノ}酢酸 86.1 mg (0.428 mmol) と 4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 176 mg (0.642 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 98.5 mg (0.514 mmol) をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 0.086 ml (0.617 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 95:5~1:4)で精製し、表題化合物を得た。

収量 82.9 mg (0.182 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32-1.42 (4H, m), 1.45-1.57 (3H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.15-2.34 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.28-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

## 【0098】

### 実施例 52

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程 1

{[(1-メチルシクロペンチル)オキシ]カルボニル}アミノ}酢酸の合成:

イソシアナート酢酸エチル 500 mg (3.87 mmol) をジクロロメタン 5 ml に溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 0.05 ml を加えた。1-メチルシクロペンタノール 465 mg (4.64 mmol) を加え、3 時間



30分間撹拌した。メタノール10mlと1規定水酸化ナトリウム水溶液12mlを加え、15分間撹拌する。減圧下有機溶媒を留去後、ジクロロメタンで2回抽出し、水層を1規定塩酸水溶液で中和後ジクロロメタンで3回抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。生成物はこれ以上の精製を加えず、次の反応に用いた。

収量 43.0mg (0.214mmol) 収率 5.5%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 不純物が混在しているため、主なピークのみ示す。1.56 (3H, s), 5.22 (1H, d).

#### 【0099】

##### 工程2

1-メチルシクロペンチル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン70.2mg (0.257mmol)、( { [(1-メチルシクロペンチル) オキシ] カルボニル } アミノ) 酢酸43.0mg (0.214mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩49.3mg (0.257mmol)、4-ジメチルアミノピリジン3.6mg (0.03mmol) をジクロロメタン1mlに溶解した。トリエチルアミン26.0mg (0.257mmol) を加えて一晩撹拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 9:1 ~ 3:2) で精製して表題化合物を得た。

収量 56.7mg (0.124mmol) 収率 58%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.48-1.76 (9H, m), 2.00-2.36 (6H, m), 3.02 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.80-4.05 (3H, m), 5.53 (1H, s), 6.92 (2H, s), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

#### 【0100】

##### 実施例53

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d]

〕〔7〕アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成

#### 工程 1

{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチルの合成:

イソシアナート酢酸エチル 0.600 ml (4.80 mmol) をジクロロメタンに溶解し、4 規定塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 0.06 ml を加え室温で 5 分撹拌した。反応液にテトラヒドロ-4H-4-ピラノール 0.503 ml (5.28 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:4) で精製し、表題化合物を得た。

収量 584 mg (2.53 mmol) 収率 53%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.29 (3H, t), 1.61-1.73 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.87-3.96 (4H, m), 4.22 (2H, q), 4.81-4.90 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, br s).

【0101】

#### 工程 2

{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸の合成:

{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ}酢酸エチル 287 mg (1.24 mmol)、1N 水酸化リチウム水溶液 1.49 ml より、実施例 43 工程 2 の合成に準じて表題化合物を得た。

収量 269 mg (1.32 mmol) 収率 100%

MS (ESI,  $m/z$ ) 202 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.40-1.52 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 3.28-3.43 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, sept), 6.31 (1H, br s).

【0102】

#### 工程 3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d

〕〔7〕アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチルカルバメートの合成:

{ [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ} 酢酸、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 563 mg (2.06 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 563 mg (1.65 mmol) をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、トリエチルアミン 0.23 ml (1.65 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液にジメチルホルムアミド 20 ml を加え、50℃で3時間攪拌した後、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 263 mg (1.37 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg (0.41 mmol)、トリエチルアミン 0.19 ml (1.37 mmol) を加え、50℃で一晩攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 3:1~1:2)で精製し、表題化合物を得た。

収量 32.1 mg (0.0700 mmol) 収率 5.1%

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.62-1.72 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.15-2.33 (4H, m), 2.99-3.08 (2H, m), 3.42-3.56 (3H, m), 3.86-4.13 (5H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 5.70 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

### 【0103】

#### 実施例 54

4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

実施例 50 工程 3 の化合物。

#### 実施例 55

2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a

, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸メチルの合成:

実施例 50 工程 2 の化合物。

#### 【0104】

##### 実施例 56

2-[(t-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-4-オキソブタン酸の合成:

実施例 55 の化合物 150 mg (0.298 mmol) を、メタノール:テトラヒドロフラン 1:1 の混合溶媒 2 ml に溶解し、室温で 1 N 水酸化リチウム水溶液 0.36 ml を加えた。3.5 時間攪拌後、溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に、1 N 塩酸を加えて pH 4 にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 150 mg (0.307 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 172 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.93-3.24 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.46-4.54 (1H, m), 5.78 (1H, br d), 6.92 (2H, d), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

#### 【0105】

##### 実施例 57

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d] [7] アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-[(2,2-ジメチルプロパノイル) アミノ]-4-オキソブタン酸の合成:

実施例 54 の化合物より実施例 56 と同様にして得た。

収量 133 mg (0.281 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 471 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.21-2.34 (3H, m), 2.42-2.61 (2H, m), 2.98

-3.30 (3H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.92 (2H, d), 7.07 (1H, br d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.37 (4H, m).

### 【0 1 0 6】

#### 実施例 5 8

(S) - N - [ 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピル ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミドの合成 :

(S) - 4 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - オキソブタン酸より実施例 5 0 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.11-2.37 (4H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 2.89-3.22 (2H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 3.87-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.99 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

### 【0 1 0 7】

#### 実施例 5 9

(R) - N - [ 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピル ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミドの合成 :

(R) - 4 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - オキソブタン酸より実施例 5 0 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 459 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.12-2.37 (4H, m), 2.59-2.82 (2H, m), 2.91-3.22 (2H, m), 3.57-3.82 (3H, m), 3.86-4.13 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.89-6.97 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m).

#### 実施例 6 0

t - ブチル 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成 :

実施例 50 工程 2 の化合物より実施例 50 工程 4 と同様にして得た。

収量 56.3 mg (0.119 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.16-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.58-3.75 (4H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 5.49 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0108】

#### 実施例 61

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメートの合成:

##### 工程 1

5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-オールの合成:

水素化ホウ素ナトリウム 200 mg (5.29 mmol) に、室温で水 4 ml、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.45 ml、ジベンゾスベレノン 1.50 g (7.27 mmol) のメタノール懸濁液 20 ml を加え、一晩撹拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチルに溶解した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1.48 g (7.11 mmol) 収率 98%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (1H, d), 5.43 (1H, d), 7.11 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.44 (4H, m), 7.66 (2H, d).

##### 工程 2

t-ブチル 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジンカルボキシレートの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 750 mg (3.60 mmol) をベンゼン 8 ml に溶解し、ピリジン 0.02 ml を加え、氷冷下で塩化チオニル 3.5 ml (48.2 mmol) を加えた。0℃で 1 時間、室温で 2 時間撹拌し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン 10 ml を加え、氷冷下でトリエチルアミン 2.5 ml (18 mmol)、t-ブチル ピペラジンカルボキシレート

805 mg (4.32 mmol) を加え、徐々に室温に戻し一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ジクロロメタン 9：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.25 g (3.31 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 377 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (9H, s), 1.92 (4H, br t), 3.13 (4H, br t), 4.26 (1H, s), 6.96 (2H, s), 7.27-7.39 (8H, m).

### 【0109】

#### 工程 3

t-ブチル 3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピルカルバメート

上記工程 2 で得られる化合物 300 mg (0.797 mmol) を 1,4-ジオキサン 5 ml に溶解し、氷冷下で 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 1 ml を加え、室温で 7.5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に 3-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 175 mg (0.925 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 191 mg (0.925 mmol) を加え、ジクロロメタン 15 ml に溶解した。続いてトリエチルアミン 0.13 ml (0.925 mmol)、ジメチルアミノピリジン 10 mg (0.08 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 19：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 181 mg (0.404 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 448 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (9H, s), 1.95 (4H, br t), 2.38 (2H, br t), 3.13 (2H

, br t), 3.30-3.38 (4H, m), 4.27 (1H, s), 5.26 (1H, br s), 6.96 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m).

【0110】

## 実施例 62

(S)-N-{2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

### 工程 1

t-ブチル (S)-2-[4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-オキソエチルカルバメートの合成:

(S)-3-アミノ-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 0.3水和物 1.70 g (8.09 mmol) をジクロロメタン 40 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 2.74 ml (19.6 mmol)、ピバリン酸クロライド 1.20 ml (9.71 mmol) を加え、室温に戻しながら 4 時間攪拌した。氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、0.1 N 塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 2.03 g (10.6 mmol) を加え、ジクロロメタン 70 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1.48 ml (10.6 mmol)、4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジン 2.00 g (7.33 mmol)、ジメチルアミノピリジン 86 mg (0.7 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 9:1~1:3) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.40 g (2.57 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 544 (M+H)<sup>+</sup>



$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (9H, d), 1.42 (9H, d), 2.15–2.46 (4H, m), 2.90–3.25 (3H, m), 3.52–4.00 (3H, m), 4.68–4.78 (1H, m), 5.72 (1H, br t), 6.38 (1H, br d), 6.91 (2H, s), 7.13–7.19 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.32–7.37 (4H, m).

### 【0111】

#### 工程 2

(S) -N- {2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程 1 で得られる化合物 1. 40 g (2. 57 mmol) を酢酸エチル 12 ml に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 10 ml を加えた。徐々に室温に戻し 3. 5 時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

収量 1. 08 g (2. 26 mmol) 収率 88%

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (9H, d), 2.04–2.46 (4H, m), 2.81–3.02 (1H, m), 3.20–3.43 (2H, m), 3.58–3.89 (3H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.07–7.16 (2H, m), 7.22–7.34 (6H, m), 7.70 (1H, br s), 8.42 (2H, br s).

### 【0112】

#### 実施例 63

(R) -N- {2-アミノ-3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-3-オキソプロピル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

実施例 62 の合成に準じて表題化合物を得た。

MS (ESI, m/z) 444 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (9H, d), 1.82–2.50 (4H, m), 2.80–3.04 (1H, m), 3.16–3.94 (5H, m), 4.41 (1H, br s), 6.88 (2H, d), 7.05–7.17 (2H, m), 7.21–7.36 (6H, m), 7.72 (1H, br s), 8.40 (2H, br s).

### 【0113】

#### 実施例 64

N-[3-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

#### 工程 1

2-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ]-4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペラジニル]-4-オキソブタン酸メチルエステルの合成:

実施例 6 1 工程 2 で得られる化合物 442 mg (1.17 mmol) を 1,4-ジオキサン 10 ml に溶解し、氷冷下で 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 1.5 ml を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 0.1 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に 3-[ (t-ブトキシカルボニル) アミノ ]-4-メトキシ-4-ブタン酸 347 mg (1.40 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 314 mg (1.64 mmol) を加えてジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.20 ml (1.64 mmol)、ジメチルアミノピリジン 17 mg (0.12 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 100:1~65:35) で精製し、表題化合物を得た。

収量 524 mg (1.04 mmol) 収率 89%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, s), 1.93-1.98 (4H, m), 2.64 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 3.12 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.50 (1H, dt), 5.73 (1H, d), 6.95 (2H, s), 7.27-7.40 (8H, m).

【0114】

#### 工程 2

4-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]アヌレン-5-イル)-1-ピペ

ラジニル] - 2 - [ ( 2 , 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 522 mg ( 1 . 32 mmol ) より実施例 50 工程 3 と同様にし得た。

収量 406 mg ( 0 . 829 mmol ) 収率 63 %

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, s), 1.92-1.99 (4H, m), 2.62 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.13 (2H, br t), 3.28 (2H, br t), 3.71 (3H, s), 4.27 (1H, s), 4.80 (1H, dt), 6.95 (2H, s), 6.99 (1H, br d), 7.28-7.40 (8H, m).

工程 3

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イル) - 1 - ピペラジニル] - 1 - ( ヒドロキシメチル) - 3 - オキソプロピル] - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド塩酸塩の合成:

上記工程 2 で得られる化合物 405 mg ( 0 . 827 mmol ) より実施例 50 工程 4 と同様にして得たのち塩酸塩とした。

収量 307 mg ( 0 . 665 mmol ) 収率 81 %

MS (ESI, m/z) 462 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, s), 1.93-2.00 (4H, m), 2.61 (2H, qd), 3.23-3.40 (4H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 3.93-4.03 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.95 (2H, s), 7.28-7.40 (8H, m). (free体)

【 0 1 1 5 】

実施例 65

(R) - N - { 2 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 2 - オキソエチル} - 2 - ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

工程 1

t - ブチル 2 - [ ( { 2 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル] - 2 - オキソエチル} アミノ) カルボニル] - 1 - ピロリジンカルボキシレートの合成:

実施例 2 の化合物 700 mg (1.91 mmol)、(R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸 493 mg (2.29 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 512 mg (2.67 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.77 ml (5.59 mmol)、ジメチルアミノピリジン 24 mg (0.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1～1：4）で精製し、表題化合物を得た。

収量 856 mg (1.62 mmol) 収率 85%

MS (ESI,  $m/z$ ) 528 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, br s), 1.57-1.92 (3H, m), 2.04-2.33 (6H, m), 2.97-3.09 (2H, m), 3.14-3.54 (3H, m), 3.89-4.36 (4H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m).

#### 【0116】

##### 工程 2

(R)-N-{2-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-2-オキソエチル}-2-ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

上記工程 1 で得られる化合物 854 mg (1.62 mmol) を 1,4-ジオキサン 20 ml に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 2 ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。氷冷し 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 5 ml を加え、更に室温で 2 時間攪拌し、氷冷下 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 2.5 ml を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、更に 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン 7.5 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、表題化合物を得た。

収量 747 mg (1.61 mmol) 収率 99%

MS (ESI,  $m/z$ ) 428 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (4H, m), 2.18-2.27 (4H, m), 2.48 (1H, m), 3.04 (2H,

m), 3.30-3.52 (3H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 4.29 (1H, brd), 4.72 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.34 (4H, m), 8.60 (1H, d).

#### 【0117】

##### 実施例 66

(S) - N - { 2 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 2 - オキソエチル } - 2 - ピロリジンカルボキサミド塩酸塩の合成:

(S) - 1 - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ピロリジンカルボン酸を用いて実施例 65 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 428 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.78-2.32 (8H, m), 2.33-2.51 (1H, m), 2.88-3.15 (2H, m), 3.28-3.55 (3H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 4.36 (1H, dt), 4.70 (1H, brd), 6.91 (2H, d), 7.13-7.19 (2H, m), 7.22-7.37 (6H, m), 8.76 (1H, d).

##### 実施例 67

(S) - t - ブチル 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成:

(S) - 4 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - [ ( t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - オキソブタン酸より実施例 60 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.15-2.38 (4H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.53-3.82 (4H, m), 3.83-4.02 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m).

#### 【0118】

##### 実施例 68

(R) - t - ブチル 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成:

(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - オキソブタン酸より実施例 60 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 2.14-2.35 (4H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.58-3.79 (4H, m), 3.86-3.99 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

【0119】

#### 実施例 69

(R) - N - [ 3 - [ 4 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソプロピル ] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの合成:

(R) - 2 - [ (t - ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - [ 4 - (5H - ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル ] - 4 - オキソブタン酸メチル 745 mg (1.48 mmol) を、エタノール 70 ml に溶解し、パラジウム炭素 (10% w/v) 1.49 g を加え、水素ガス雰囲気下、4.4 気圧室温で、3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮して得られる残渣より実施例 50 工程 3 - 4 と同様にして得た。

収量 567 mg (1.23 mmol) 収率 83%

MS (ESI, m/z) 461 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (9H, d), 2.29-2.50 (4H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.03-3.42 (4H, m), 3.68-3.80 (3H, m), 3.72-4.15 (3H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.08-7.19 (6H, m).

#### 実施例 70

(S) - N - [ 3 - [ 4 - (10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン - 5 - イリデン) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソプロピル ] - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例 69 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 461 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.19 (9H, d), 2.28-2.51 (4H, m), 2.63-2.90 (4H, m), 3.02-3.44 (4H, m), 3.64-3.83 (3H, m), 3.95-4.17 (3H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 7.08-7.20 (6H, m).

### 【0120】

#### 実施例 71

(S)-N-[4-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程 1

(S)-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸の合成:

(S)-5-(ベンジルオキシ)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソペンタン酸より実施例 50 工程 1 と同様にして得た。

収量 7.44 g (28.5 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 430 (M-H)<sup>-</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.44 (9H, s), 1.90-2.01 (1H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.38-2.55 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.33-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, br d).

#### 工程 2

(S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-[4-(5H-ジベンゾ[a,d][7]アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-5-オキソペンタン酸 メチルエステルの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 5.20 g (17.5 mmol) より実施例 50 工程 2 と同様にして得た。

収量 8.35 g (16.2 mmol) 収率 93%

MS (ESI, m/z) 517 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (9H, s), 1.92-2.04 (1H, m), 2.11-2.43 (7H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.51 (1H, dt), 3.72 (3H, d), 3.89-3.98 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 5.29 (1H, br d), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.30-7.35 (4H, m).

## 【0121】

## 工程 3

(S)-2-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]-5-[4-(5H-benz[e][1,2,4]oxadiazol-5-ylidene)-1-piperidinyl]-2-[(2,2-dimethylpropionyl)amino]-5-oxopentanoic acid methyl ester の合成:

上記工程 2 で得られる化合物 850 mg (1.65 mmol) より実施例 50 工程 3 と同様にして得た。

収量 840 mg (1.68 mmol) 収率 定量的

MS (ESI, m/z) 501 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 2.07-2.49 (8H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.71 (3H, d), 3.88-3.98 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.06 (1H, br t), 7.16-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

## 工程 4

(S)-N-[4-[4-(5H-benz[e][1,2,4]oxadiazol-5-ylidene)-1-piperidinyl]-1-(hydroxymethyl)-4-oxobutyl]-2,2-dimethylpropanamide の合成:

上記工程 3 で得られる化合物 840 mg (1.68 mmol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ で 2 M 水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液 0.83 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、10 分攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 100:1~20:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 717 mg (1.52 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, d), 1.87-1.96 (2H, m), 2.13-2.50 (6H, m), 2.98



-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.76-3.92 (2H, m), 3.97 (1H, dt), 6.83-6.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.16-7.18 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (4H, m).

### 【0122】

#### 実施例 7 2

(R) -N- [4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -4-オキソブチル] -2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

(R) -5- (ベンジルオキシ) -2- [ (t-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-オキソペンタン酸より実施例 7 1 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 473 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (9H, d), 1.88-1.96 (2H, m), 2.14-2.50 (6H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 3.50-3.57 (3H, m), 3.81 (2H, br s), 3.96 (1H, dt), 6.84-6.90 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

### 【0123】

#### 実施例 7 3

(R) -エチル 3- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] -アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -1- (ヒドロキシメチル) -3-オキソプロピルカルバメートの合成:

#### 工程 1

(R) -4- [4 [ (5H-ジベンゾ [a, d] [7] -アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -2- [ (エトキシカルボニル) アミノ] -4-オキソブタン酸 メチルエステルの合成:

(R) -2- [ (t-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- [4- (5H-ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン-5-イリデン) -1-ピペリジニル] -4-オキソブタン酸メチル

2. 13 mg (4.23 mmol) を 30 ml 酢酸エチルに溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 30 ml を 10 分間で加え、室温で 6 時間攪拌した。減圧下溶

媒を留去し、残渣をジクロロメタン 43 ml に溶解し、氷冷下でジエチルピロカーボネート 0.94 ml (6.36 mmol)、トリエチルアミン 1.19 ml (8.54 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌し、氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 3：1～1：1）で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.83 g (3.85 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (3H, dt), 2.13-2.34 (4H, m), 2.75 (1H, td), 2.91-3.17 (3H, m), 3.45-3.54 (1H, m), 3.74 (3H, d), 3.89 (1H, dt), 4.06-4.13 (2H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 5.92 (1H, br t), 6.92 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

#### 【0124】

##### 工程 2

(R) - エチル 3 - [ 4 - ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] - アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 1.82 g (3.84 mmol) より実施例 7 1 工程 4 と同様にして得た。

収量 1.54 g (3.46 mmol) 収率 90%

MS (ESI, m/z) 447 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19-1.28 (3H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.45 (1H, br s), 3.58-3.64 (1H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 5.64 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.37 (6H, m).

#### 【0125】

##### 実施例 7 4

(S) - t - ブチル 4 - [ ( 5 H - ジベンゾ [ a , d ] [ 7 ] - アヌレン - 5 - イリデン ) - 1 - ピペリジニル ] - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - オキソブ

チルカルバメートの合成:

実施例 71 工程 2 で得られる化合物 890 mg (1.72 mmol) より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 776 mg (1.59 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (9H, d), 1.73-1.86 (1H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 2.13-2.47 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.29 (1H, br s), 3.51-3.56 (4H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m).

実施例 75

(R)-tert-ブチル 4-[(5H-ジベンゾ[a,d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソブチルカルバメートの合成:

実施例 74 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 489 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (9H, d), 1.73-1.89 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.14-2.48 (6H, m), 2.93-3.13 (2H, m), 3.27 (1H, br s), 3.49-3.59 (4H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 6.92 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

【0126】

実施例 76

tert-ブチル (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]プロピルカルバメートの合成:

工程 1

メチル (2R)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブタノエートの合成:

ジクロロメタン 20 ml 中の (S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミ

ノ] -4-メトキシ-4-オキソブタン酸 1.290 g (5.22 mmol) に氷浴下で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 1.00 g (5.22 mmol)、トリエチルアミン 0.73 ml (5.24 mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン) ピペリジン 1.351 g (4.84 mmol) を加え、室温で 1 晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 7:3~1:1) で精製して表題化合物を得た。

収量 1.645 g (3.23 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 509 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, d), 2.48-3.24 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.52-4.66 (1H, m), 5.80 (1H, t), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

#### 【0127】

##### 工程 2

tert-ブチル (1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] プロピルカルバメートの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 714 mg (1.40 mmol) より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 554 mg (1.15 mmol) 収率 82%

MS (ESI, m/z) 481 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, d), 2.49-3.22 (8H, m), 3.48-3.98 (5H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

#### 【0128】

##### 実施例 77

N-{(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-3-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル] プロピル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

##### 工程 1

メチル (2R) - 2 - [ (2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1-ピペリジニル] ブタノエートの合成:

実施例 76 工程 1 で得られる化合物 821 mg (1.61 mmol) より実施例 50 工程 3 と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.46-3.26 (8H, m), 3.58-4.20 (5H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.17-7.32 (6H, m), 7.51 (2H, d).

工程 2

N - { (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソ - 3 - [4 - (9H-チオキサンテン-9-イリデン) - 1-ピペリジニル] プロピル } - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程 1 で得られる化合物全量より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 574 mg (1.24 mmol) 収率 77% (2工程)

MS (ESI, m/z) 465 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.47-3.25 (8H, m), 3.62-4.27 (6H, m), 6.91-7.02 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

【0129】

実施例 78

(S) - N - [4 - [4 - (10, 11) - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [a, d] [7] アヌレン - 5 - イリデン] - 1-ピペリジニル] - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソブチル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミドの合成:

実施例 71 の化合物 1.91 g (4.04 mmol) を、エタノール 100 ml に溶解し、パラジウム炭素 (10% w/v) 2.5 g を加え、水素ガス雰囲気下、5 気圧室温で、3.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール 60:1 ~ 20:1) で精製し、表題化合物を得た。

収量 1.77 g (3.73 mmol) 収率 92%

MS (ESI, m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 1.90-1.99 (2H, m), 2.27-2.48 (6H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.53-3.64 (3H, m), 3.74-3.88 (2H, m), 4.06 (1H, dt), 6.89 (1H, dd), 7.02-7.04 (2H, m), 7.09-7.17 (6H, m).

### 【0130】

#### 実施例 79

N-[(1S)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程 1

ピバロイル-L-セリンの合成:

L-セリン 5.25 g (50.0 mmol) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。氷浴下で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml とジエチルエーテル 12 ml に溶解したピバリン酸クロライド 5 ml (40.6 mmol) を 25 分間で同時に滴下した。2.5 時間攪拌後 1 規定塩酸 70 ml を加え酸性にし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 3.95 g (20.9 mmol) 収率 52%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 1.12 (9H, s), 3.61-3.75 (2H, m), 4.19-4.26 (1H, m).

### 【0131】

#### 工程 2

N-[(1S)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

ジクロロメタン 20 ml 中の 4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)ピペリジン 1.231 g (4.50 mmol) に氷浴下で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 880 mg (4.59 mmol)、トリエチルアミン 0.63 ml (4.52 mmol)、ピバロイル-L-セリン 860 mg (4.55 mmol) を加え、室温で 1 晩

撹拌した。1 規定塩酸を加えた後ジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 7：3～1：2）で精製して表題化合物を得た。

収量 1.032 g (2.32 mmol) 収率 52%

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.14-2.44 (4H, m), 2.90-3.27 (2H, m), 3.61-4.06 (5H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

【0132】

#### 実施例 80

N-[(1R)-2-[4-(5H-ジベンゾ[a, d][7]-アヌレン-5-イリデン)-1-ピペリジニル]-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソエチル]-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

D-セリンよりより実施例 79と同様にして得た。

MS (ESI, m/z) 445 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (9H, d), 2.16-2.44 (4H, m), 2.90-3.26 (2H, m), 3.62-4.06 (5H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 6.92 (2H, s), 7.01-7.38 (8H, m).

【0133】

#### 実施例 81

N-{(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ブチル}-2,2-ジメチルプロパンアミドの合成:

#### 工程 1

メチル (2S)-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソ-5-[4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)-1-ピペリジニル]ペンタノエート

実施例 71 工程 1 で得られる化合物 511 mg (1.96 mmol)、4-(9H-チオキサンテン-9-イリデン)ピペリジン 470 mg (1.68 mmol) より実施例 50 工程 2 と同様にして得た。

収量 742 mg (1.42 mmol) 収率 85%

MS (ESI, m/z) 523 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (9H, d), 1.91-2.79 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, d), 4.12-4.38 (2H, m), 5.26-5.37 (1H, m), 7.17-7.53 (8H, m).

### 【0134】

#### 工程 2

メチル (2S) - 2 - [ (2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ ] - 5 - オキソ - 5 - [ 4 - (9 H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル ] ペンタノエートの合成:

上記工程 1 で得られる化合物 736 mg (1.41 mmol) より実施例 50 工程 3 と同様にして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (9H, d), 2.04-2.80 (8H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.60-3.78 (4H, m), 4.11-4.26 (1H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 7.04 (1H, t), 7.17-7.33 (6H, m), 7.51 (2H, d).

#### 工程 3

N - { (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 4 - [ 4 - (9 H - チオキサンテン - 9 - イリデン) - 1 - ピペリジニル ] ブチル } - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの合成:

上記工程 1 で得られる化合物全量より実施例 71 工程 4 と同様にして得た。

収量 564 mg (1.18 mmol) 収率 84% (2 工程)

MS (ESI, m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (9H, d), 1.86-2.02 (2H, m), 2.28-2.82 (6H, m), 2.92-3.18 (2H, m), 3.48-3.88 (5H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 6.79-6.92 (1H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.51 (2H, d).

実施例 1 ~ 81 で得た化合物の構造式を表 1 ~ 10 に示す



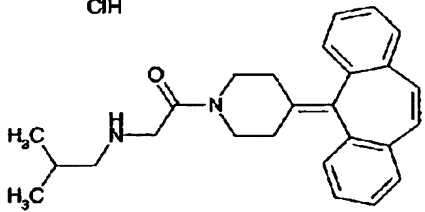
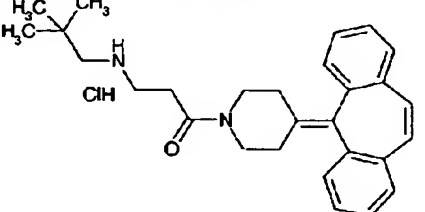
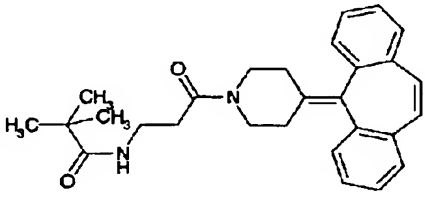
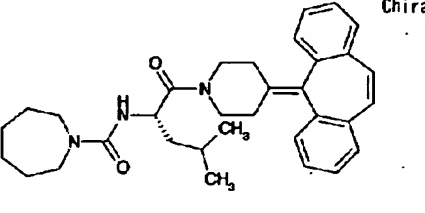
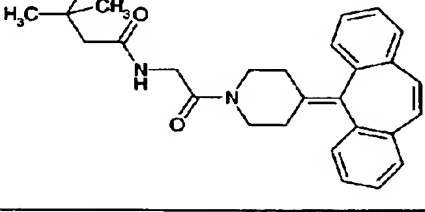
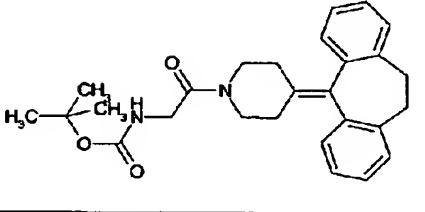
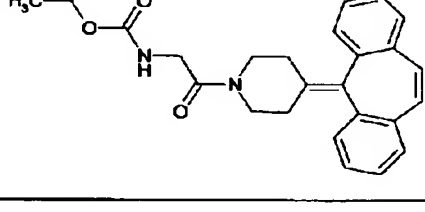
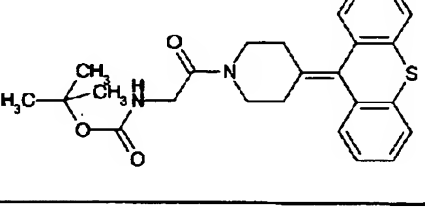
【0135】

【表 1】

実施例	構造式	実施例	構造式
1		5	
2		6	
3		8	
4		9	

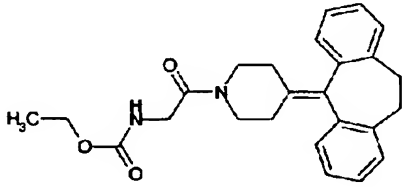
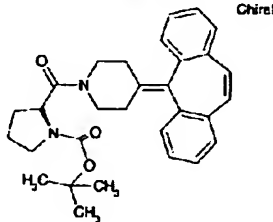
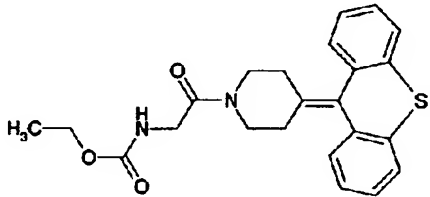
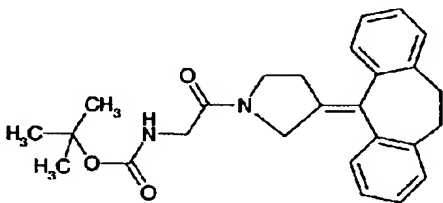
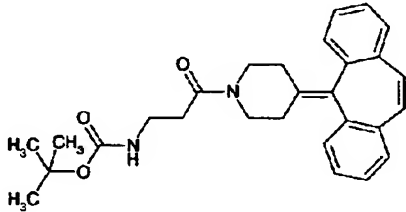
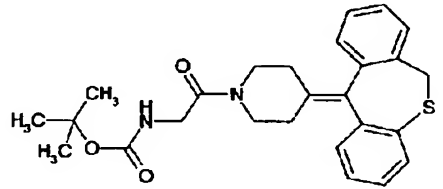
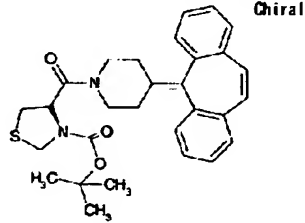
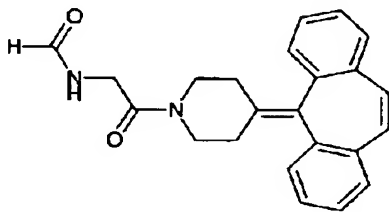
【0136】

【表 2】

実施例	構造式	実施例	構造式
10	<p>ClH</p> 	14	
11		15	<p>Chiral</p> 
12		16	
13		17	

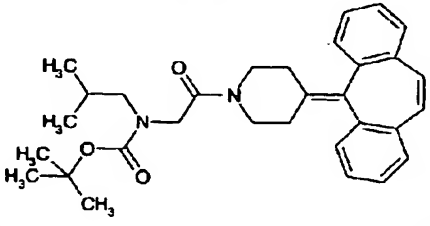
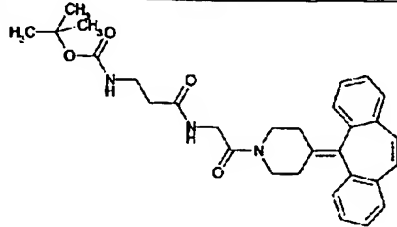
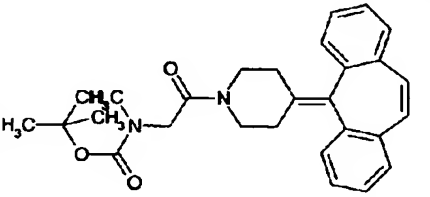
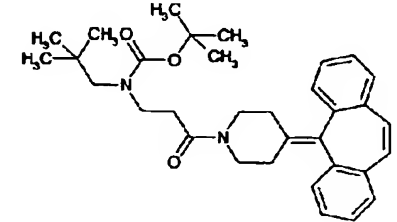
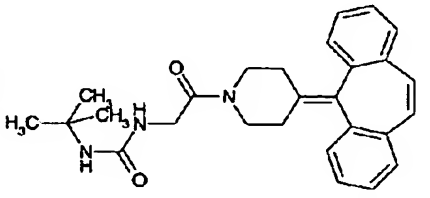
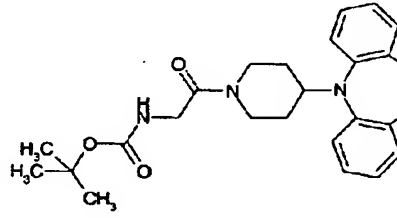
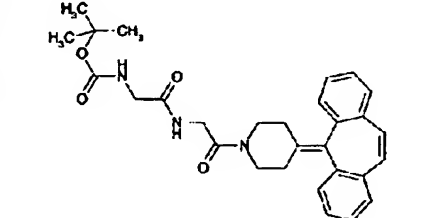
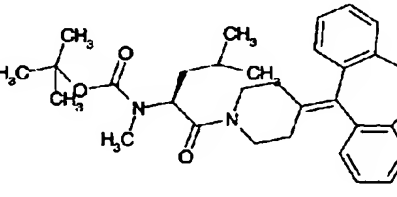
【0137】

【表3】

実施例	構造式	実施例	構造式
18		22	
19		23	
20		24	
21		25	

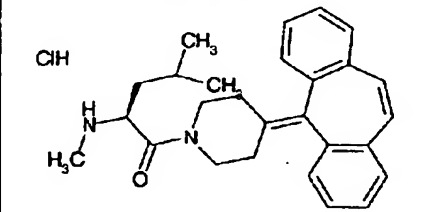
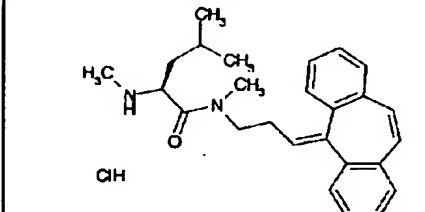
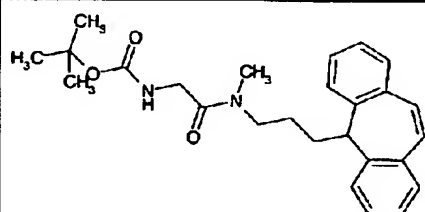
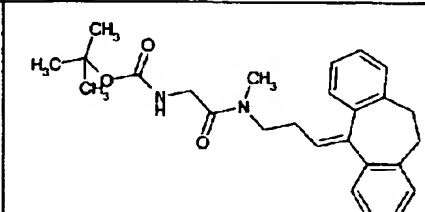
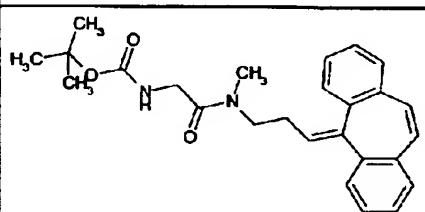
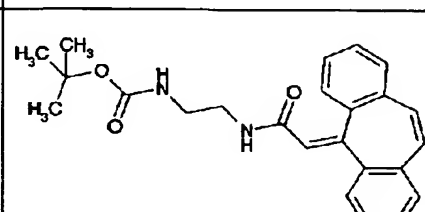
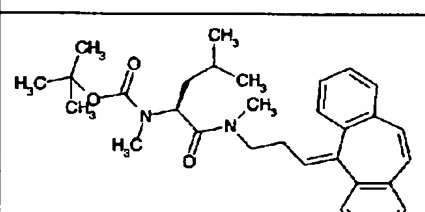
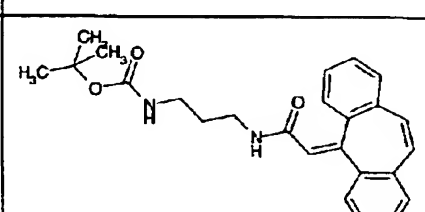
【0138】

【表 4】

実施例	構造式	実施例	構造式
26		30	
27		31	
28		32	
29		33	

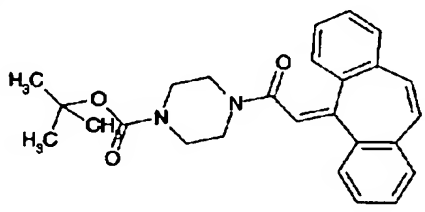
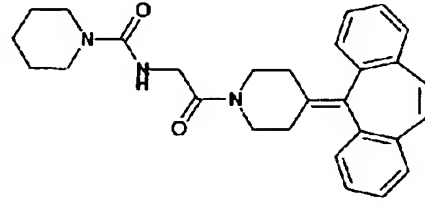
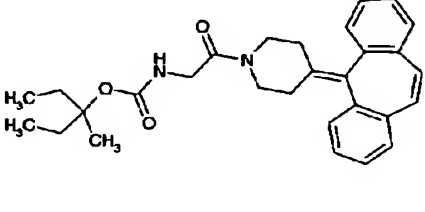
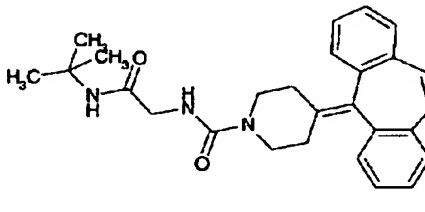
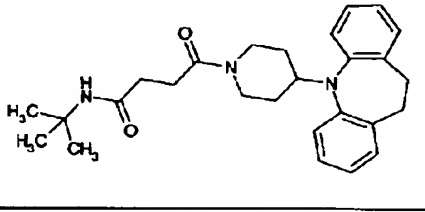
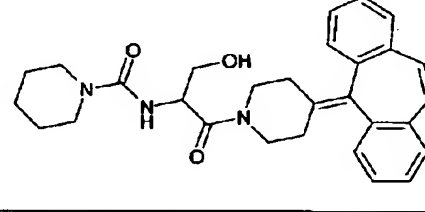
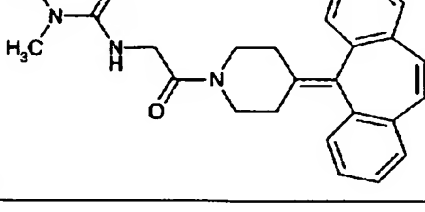
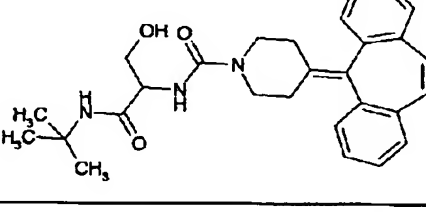
【0139】

【表 5】

実施例	構造式	実施例	構造式
34		38	
35		39	
36		40	
37		41	

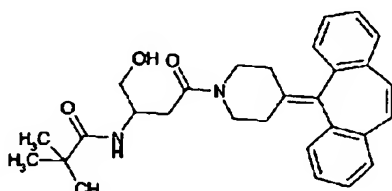
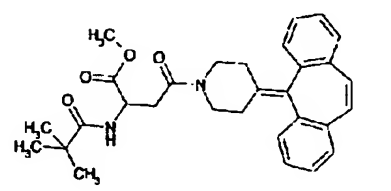
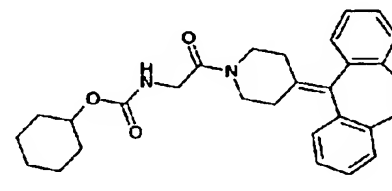
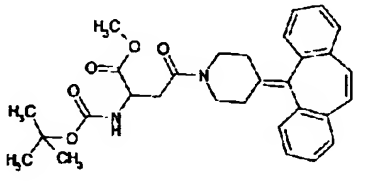
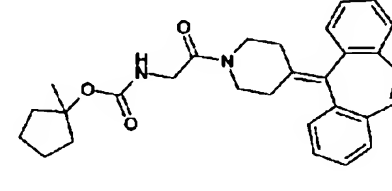
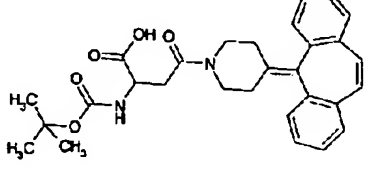
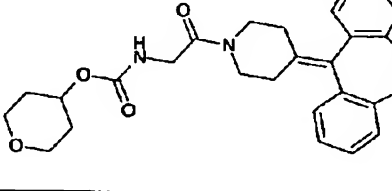
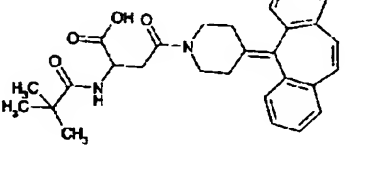
【0140】

【表 6】

実施例	構造式	実施例	構造式
42		46	
43		47	
44		48	
45		49	

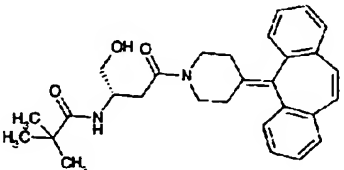
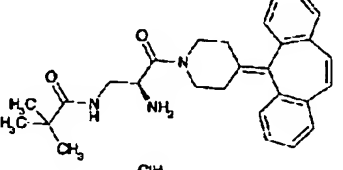
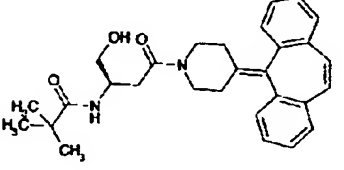
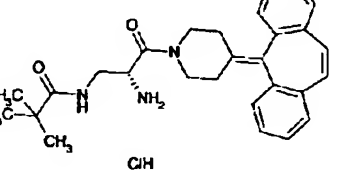
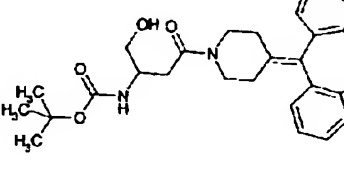
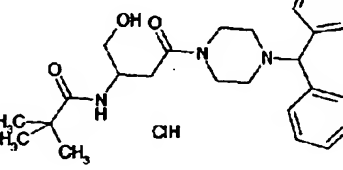
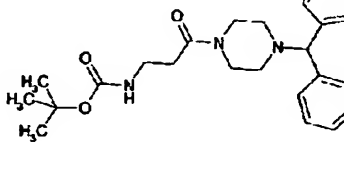
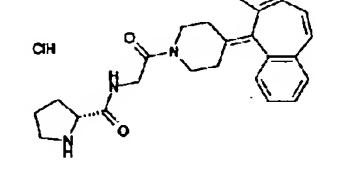
【0141】

【表 7】

実施例	構造式	実施例	構造式
50		54	
51		55	
52		56	
53		57	

【0142】

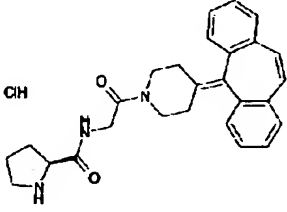
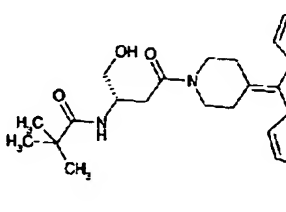
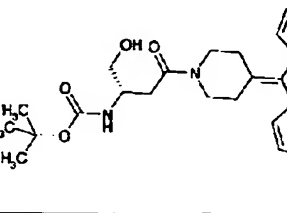
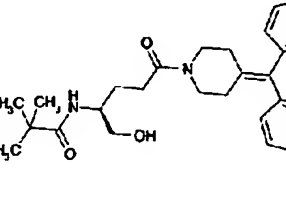
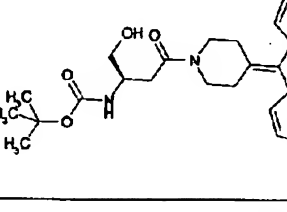
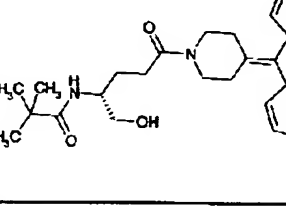
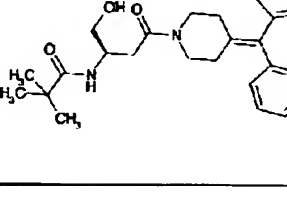
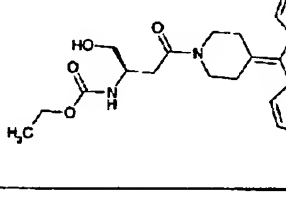
【表 8】

実施例	構造式	実施例	構造式
58		62	
59		63	
60		64	
61		65	



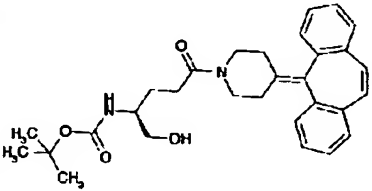
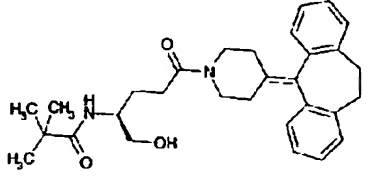
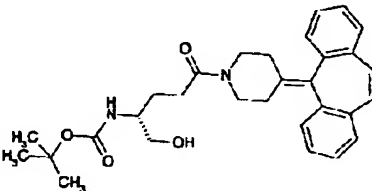
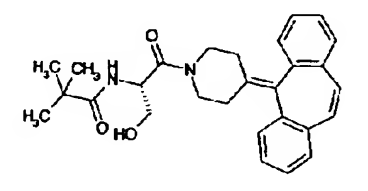
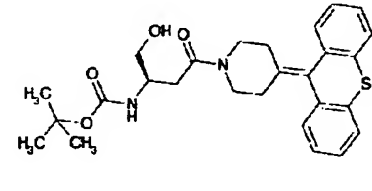
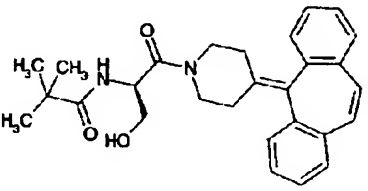
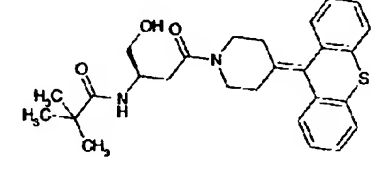
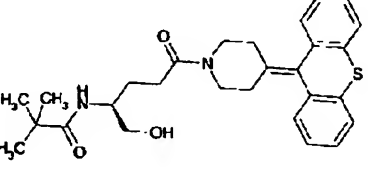
【0143】

【表 9】

実施例	構造式	実施例	構造式
66	 (S)	70	 (S)
67	 (S)	71	 (S)
68	 (R)	72	 (R)
69	 (R)	73	 (R)

【0144】

【表10】

実施例	構造式	実施例	構造式
74		78	
75		79	
76		80	
77		81	

【0145】

(試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞IMR-32はATCC(American Type Culture Collection)から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールズ塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ピルビン酸ナトリウムpH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimicotic混合液 (GIBCO)、10%牛胎児血清 (Cell Culture Tecnologies) を用いた。ポリ-L-リジン (SIGMA製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径35mmディッシュ (イワキガラ

ス製) に 3 ml の  $1 \times 10^5$  個/ml の IMR-32 細胞を播いた。1 日培養後、終濃度 1 mM ジブチル cAMP (dibutyl cAMP)、 $2.5 \mu\text{M}$  5-ブロモデオキシウリジン (buromodeoxyuridine) (SIGMA 製) を添加し、さらに 10 から 14 日培養した細胞を活性測定に用いた。

上記のよう調製した IMR-32 細胞の培地を 1 ml の  $2.5 \mu\text{M}$  fura-2/AM (同仁化学製) を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO) に置換し、 $37^\circ\text{C}$  で 30 分間インキュベートした。次に培地をレコーディングメディウム ( $20\text{mM}$  HEPES-KOH、 $115\text{mM}$  NaCl、 $5.4\text{mM}$  KCl、 $0.8\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1.8\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $13.8\text{mM}$  D-グルコース) に置換した。N 型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製) と画像解析装置 ARGUS50 (浜松ホトニクス製) を用い測定解析した。すなわち  $1 \mu\text{M}$  のニフェジピンを含有するレコーディングメディウム ( $20\text{mM}$  HEPES-KOH、 $115\text{mM}$  NaCl、 $5.4\text{mM}$  KCl、 $0.8\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1.8\text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $13.8\text{mM}$  D-グルコース) を Y チューブ法にて測定細胞に 2 分間環流投与し、その後  $60\text{mM}$  塩化カリウム含有刺激用薬剤を Y チューブ法にて急速投与した。この時の細胞内カルシウム濃度変化を N 型カルシウムチャンネル活性とした。次に同じ細胞に対し試験化合物を  $0.1$ 、 $1$ 、 $10 \mu\text{M}$  を含んだ  $60\text{mM}$  塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Y チューブ法にて急速投与し、この時の細胞内カルシウム濃度変化を測定した。 $10 \mu\text{M}$  での阻害率 (%) から N 型カルシウムチャンネル阻害活性を算出した。

#### 【0146】

##### (試験例) L 型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本の KCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体の L 型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

##### 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar 系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約  $3\text{mm}$  幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本を  $\text{O}_2$  (95%) 及び  $\text{CO}_2$  (5%) の混合ガスを通気した Tyrode 液 ( $158.3\text{ mM}$  NaCl,  $4.0\text{ mM}$  KCl,  $1.0\text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ ,  $0.42\text{ mM}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $10\text{ mM}$   $\text{NaHCO}_3$ ,  $2\text{ mM}$   $\text{CaCl}_2$ ,  $5\text{ mM}$  Glucose) 中の

ストレインゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ（EF-601G; 日本光電）により増幅してマルチペンレコーダー（理化電機工業）に記録した。実験は37℃の条件下で実施した。

#### 【 0 1 4 7 】

#### 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh K<sup>+</sup> Tyrode液（112.3 mM NaCl, 50 mM KCl, 1.05 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM glucose）に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode 液に置換した。再び、標本槽内を High K<sup>+</sup> Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で10<sup>-9</sup>、10<sup>-8</sup>、10<sup>-7</sup>、10<sup>-6</sup>M になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

表 1 1 に蛍光色素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性（10 $\mu$ Mでの阻害率：％）とL型カルシウムチャンネル阻害活性（pIC<sub>50</sub>値）の測定結果を示す。pIC<sub>50</sub>とは、試験化合物の阻害活性を示すもので、50％阻害するのに必要な薬物濃度の負の対数である。

【0148】

【表11】

実施例	N型カルシウムチャンネル拮抗作用 10 $\mu$ M阻害率 (%)	L型カルシウムチャンネル拮抗作用 pIC <sub>50</sub>
実施例1	67	6.0
実施例9	83	6.3
実施例11	77	6.4
実施例16	75	5.9
実施例24	78	6.0
実施例41	76	5.9
実施例68	82	6.4
実施例71	74	5.9
実施例72	81	6.1
実施例73	75	5.7
実施例76	85	6.1
実施例78	84	5.6

【0149】

上記の結果から明らかな様に新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は優れたN型選択的カルシウムチャンネル阻害活性を有しており、疼痛治療薬をはじめ、N型カルシウムチャンネルが関与する各種疾患の治療薬として有用である。

【0150】

【発明の効果】

本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジアリールアルケン誘導体及びジアリールアルキル誘導体は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出

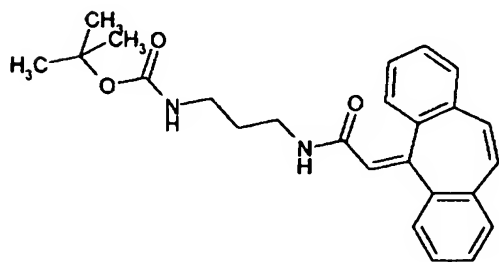
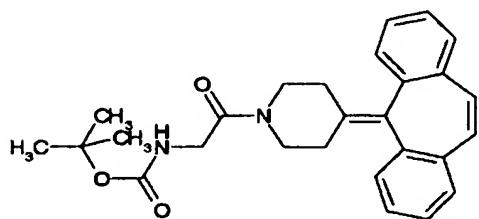
血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AI  
DS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALS などの進行性脳変性疾患  
(progress neurodegenerative disease)の諸症状改善、頭部損傷による神経障  
害の改善、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛の改善、神経  
因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不  
安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾  
患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を  
提供するものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供すること。

【解決手段】 下記式で示されるジアリールアルケン誘導体、その類縁体及びそれらの医薬的に許容しうる塩は、N型カルシウムチャンネル拮抗活性を有し、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷若しくは糖尿病に伴う疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、内臓痛、癌性疼痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤の有効成分として有用である。



特願 2 0 0 2 - 0 1 4 3 8 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 0 6 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 7 月 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 1 5 番 1 号

氏 名

味の素株式会社